Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

UNTERSUCHUNGEN ZUR HÄUFIGKEIT VON ENDOTOXINÄMIEN BEI ERKRANKUNGEN DES INTERNISTISCHEN FORMENKREISES

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Michaela Ernst, geb. Ludewig
aus Hannover

1980

Würzburg, den 20. September 1979

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

UNTERSUCHUNGEN ZUR HÄUFIGKEIT VON ENDOTOXINÄMIEN BEI ERKRANKUNGEN DES INTERNISTISCHEN FORMENKREISES

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Michaela Ernst, geb. Ludewig
aus Hannover

Würzburg, den 20. September 1979

Referent:	Prof. Dr. med. H. Liehr
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. med. O. Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0135

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Patientengut und analytische Methoden	5
2.1	Definition des Patientenguts	5
2.2	Klinisch-chemische Untersuchungen	7
2.2.1	Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	7
2.2.2	Hämatologische Untersuchungen	8
2.2.3	Bilirubinkonzentration im Serum	8
2.2.4	Enzymchemische Untersuchungen	8
2.2.5	Immunologische Untersuchungen	9
2.3.1	Bestimmung einer Endotoxinämie mit dem Limulus-Gelierungs-Test	9
2.3.2	Verdünnungsmethode	9
2.3.3	Negativ - Kontrolle	9
2.3.4	Positiv - Kontrolle	9
2.3.5	Praktische Durchführung des Limulus-Gelierungs-Test	10
2.3.6	Test - Auswertung	10
3.	Ergebnisse	11
3.1	Gegenüberstellung von Limulus-Gelierungs-Testergebnissen und Diagnosen	11
3.2	Gegenüberstellung von Limulus-Gelierungs-Testergebnissen und klinisch-chemischen Befunden	14
3.3	Korrelation klinischer Symptome mit Limulus-Gelierungs-Testergebnissen in Längsschnittuntersuchungen	15
3.3.1	Leukozyten	15
3.3.2	Thrombozyten	16

Seite

3.3.3 Gerinnungsphysiologische Befunde 16
3.3.4 GOT, GPT und AP 17
3.3.5 Bilirubin 17

4. Diskussion 19
4.1. Diskussion des Limulus-Gelierungs-Test (L.G.T.) 19
4.2 Endotoxinämien 21
4.2.1 Endotoxinämie bei Leberzirrhose 25
4.2.2 Endotoxinämie bei Budd-Chiari-Syndrom 26
4.2.3 Endotoxinämie bei Hepatitis 27
4.2.4 Endotoxinämie bei Morbus Weil 29
4.2.5 Endotoxinämie bei Mononucleosis infectiosa 30
4.2.6 Endotoxinämie bei Zieve - Syndrom 30
4.2.7 Endotoxinämie bei Fettleber 31
4.2.8 Endotoxinämie bei Metastasenleber 32
4.2.9 Endotoxinämie bei Erkrankungen des Intestinaltraktes 32
4.2.10 Endotoxinämie bei Herzinsuffizienz 34
4.2.11 Endotoxinämie bei Erkrankungen des Pankreas 35
4.3 Endotoxinämie - Endotoxikose 37
4.4 Schlußbemerkung 42

5. Zusammenfassung 43

Literaturverzeichnis XV

1. Einleitung

Endotoxine, chemisch Lipopolysaccharide, sind Bestandteile der Zellmembran gram-negativer Bakterien (62) und von hoher biologischer Aktivität (72). Ihre Bedeutung in der Pathogenese unterschiedlicher menschlicher Erkrankungen wird vielfach diskutiert (62, 64, 67). Besonders aus der Sicht des Schocks verschiedener Genese wird ihre Rolle als Beitrag zur Irreversibilität von FINE et al. (16) hervorgehoben.

Aus dieser Arbeitsgruppe ergaben sich auch experimentelle Anstöße, Endotoxinen eine pathogenetische Rolle bei der Entwicklung einer Leberzirrhose zuzuschreiben (56). Diese Untersuchungen fußen auf Beobachtungen von BROITMAN et al. (11), wonach unter Cholinmangel die sonst übliche Entwicklung einer Leberzirrhose ausbleibt, wenn die Tiere mit Neomycin oral behandelt werden. RUTENBERG et al. (56) haben dann gezeigt, daß nicht die Verminderung der bakteriellen Flora entscheidend ist, sondern offensichtlich die Abnahme des intestinalen Endotoxinpools, denn eine gleichzeitige Applikation von Endotoxinen mit dem Trinkwasser hob diesen protektiven Antibiotikumeffekt wieder auf.

NOLAN und ALI (51) zeigten später, daß Tiere mit einer Cholinmangelfettleber auf Endotoxininjektionen sehr viel empfindlicher reagieren als normalerweise und begründeten dieses mit der begleitenden eingeschränkten Phagozytosekapazität der Kupffer-Zellen der Leber. Als Pathomechanismus wurde daher diskutiert, daß bei geschädigter Leber die Klärfunktion des RES herabgesetzt ist, in die Pfortader absorbierte Endotoxine somit in die systemische Blutbahn gelangen und dort ihre toxischen Wirkungen entfalten. Diese These konnte allerdings erst weiter belegt werden, nachdem es gelang, Endotoxine im Blut mit Hilfe des Limulus-Gelierungstest nachzuweisen.

Dieser Test wurde entwickelt, nachdem LEVIN und BANG (37) nach der Ursache für das Sterben zahlreicher Krebse der Gattung Limulus polyphemus an den Stränden der Ostküste von Amerika suchten. Sie stellten fest, daß die Krebse an einer gramnegativen Sepsis mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung verendet waren. Weitere Untersuchungen erbrachten den Nachweis, daß Endotoxine gram-negativer Bakterien injiziert in den Krebs Limulus polyphemus eine starke intravaskuläre Gerinnung bewirken (38). YIN (68) konnte später den biochemischen Reaktionsverlauf aufklären: die Fraktion E des gerinnungsfähigen Proteins aus Blutzellen (Amöbozyten) des Limulus polyphemus wird durch Endotoxine aktiviert und bringt die Fraktion G zur Gelierung.
Mit der Herstellung eines Limulus-Amöbozyten-Lysates war somit ein spezifischer und sehr empfindlicher Test zum Nachweis von Endotoxinen möglich.
CARIDIS et al. (13) konnte mit diesem Test bei einer Gruppe von Patienten mit septischen und nicht septischen Erkrankungen Endotoxinämien nachweisen: wurde bei der einen Patientengruppe der septische Focus entfernt, verschwand auch kurz danach die Endotoxinämie; bei der anderen Patientengruppe, die nachweislich keinen septischen Focus aufwies, bestand entweder eine Erkrankung der Leber (Zirrhose) oder eine Erkrankung der Darmwand (z.B. ischämische Schädigungen).
Bei diesen letzteren Patienten entwickelten sich Schock, Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt infolge Mucosaschädigungen und hämorrhagische oder septische Pneumonien. CARIDIS et al. folgerten, daß bei Patienten ohne septischen Focus der Darm die Quelle der Endotoxine ist und diese entweder von dem geschädigten RES mangelhaft geklärt werden oder infolge gestörter Darmschrankenfunktion transmural in den Peritonealraum und von dort in die systemische Zirkulation gelangen.

WARDLE et al. (64) konnte feststellen, daß eine Endotoxinämie bei fünf von sechs Patienten mit obstruktiven Gallenwegserkrankungen, bei jedem von zwei Patienten mit Coma hepaticum und mit Leberzirrhose vorkam. Bei diesen Patienten wurden Umsatzstörungen des Gerinnungssystems beobachtet und entsprechende Zusammenhänge auch mit dem Auftreten von akutem Nierenversagen und Endotoxinämie wurden diskutiert.
WILKINSON et al. (67) fand bei 14 von 22 Patienten mit fulminantem Leberversagen eine Endotoxinämie, die zum gleichzeitig auftretenden funktionellem Nierenversagen und zur intravaskulären Gerinnung in statistisch signifikanter Beziehung stand.
Aufgrund dieser Befunde liegt es nahe, nach klinischen Symptomen zu fragen, die durch Endotoxinämien hervorgerufen werden.
Bereits seit langer Zeit bekannt ist die pyrogene Wirkung von Endotoxinen. URBASCHEK et al. (62) konnte bei freiwilligen Versuchspersonen Fieber erzeugen, indem er Endotoxine in einer Dosis von 0,0015 mg/kg Körpergewicht injizierte. Gleichzeitig kam es zum Leukozyten- und Thrombozytenabfall. Neben diesen Veränderungen diskutierte URBASCHEK (62) auch endotoxinbedingte Störungen in der Mikrozirkulation und im Gerinnungssystem, sowie verstärkte Histamin- und Serotoninaktivitäten durch Endotoxine, die in enger Beziehung zur Komplementaktivierung stehen.

Durch diese Nachweise von Endotoxinämien beim Menschen gewannen die eingangs geschilderten experimentellen Untersuchungen mit ihrem hier nicht näher ausgeführtem weiteren Hintergrund [1)]

---

1) Eine ausführliche Schilderung der zur biologischen Problematik durchgeführten experimentellen Untersuchungen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es sei daher verwiesen auf folgende zusammenfassende Berichte:
   1. Urbaschek, B., R. Urbaschek, E.Neter (Hrsg.): Gram-neg. Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions- Pathophysiological, Immunological and Clinical Aspects, Springer, Wien-New York, 1975
   2. Liehr, H.: The Limulus assay for endotoxemia, as applied in gastroenterology. In: Biomedical Applications of Limulus polyphemus (Symp. Woods Hole, Mass, 1978) Cohen, E.

Fortsetzung

auch klinische Bedeutung. Mit Ausnahme der Untersuchungen von CARIDIS et al. (13) und auch denen von LEVIN et al. (37, 38, 39) haben alle anderen zitierten Studien (62, 64, 67) eine eng begrenzte Fragestellung.

Es ist im Rahmen des Konzeptes aber noch offen, wie häufig Endotoxinämien in einem u.a. internistischen Krankengut mit unterschiedlichen Grundleiden zu beobachten sind. Weiterhin offen ist die Frage, ob der Nachweis von Endotoxinen im Blut unterschiedlich erkrankter Patienten auch einem gleichzeitig bestehenden klinisch definierbaren Symptomenkomplex zugeordnet werden kann, oder ob hier Zeitdifferenzen bedeutsam werden in dem Sinne, daß klinisch faßbare Symptome im Sinne der zu erwartenden biologischen Auswirkungen von Endotoxinen erst nach einer gewissen zeitlichen Latenz dem analytisch erfaßten Zeitpunkt einer Endotoxinämie folgen. Dies berührt die Frage nach biologisch presenter Endotoxinämie und klinisch relevanter Endotoxikose. Letzterer Begriff beinhaltet den Nachweis von Alterationen des Organismus in dem Endotoxinämien auftreten.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, zu einem Teil dieser Problematik Stellung zu nehmen, wobei folgende Schwerpunkte gesetzt wurden:

1. Sind in einem gemischten internistischen Krankengut Endotoxinämien nachweisbar?

Fortsetzung der Fußnote

(Hrsg.), Alan R. Liss. Inc. Scientific Publications New York (in press)

3. Endotoxin Conference. I. Infect. Dis. Suppl. 128 : 1 - 305, 1973
4. Fine, J.: Contemp. Surg. 7, 48, 1975

Das Studium dieser Primärliteratur erlaubt mit den entsprechenden Verweisen auf weitere Publikationen einen fast lückenlosen Einblick in die pathophysiologischen Wirkungen bakterieller Endotoxine.

2. Ist ein Endotoxin-Nachweis punktuell vergesellschaftet mit biologischen, endotoxinbedingten Symptomen, oder ergeben sich zeitliche Verschiebungen?

Da dem Konzept entsprechend Patienten mit erkrankter Leber einen gewissen Modellcharakter haben, sollte ein Hauptanteil der untersuchten Kranken diesem Formenkreis entsprechen. Ergänzung aber sollte sich ergeben durch unterschiedlich anders Erkrankte.

2. Patientengut und analytische Methoden

2.1 Von 293 Patienten der medizinischen Universitätsklinik Würzburg wurden 528 entnommene Blutproben ausgewertet. Die Patienten waren entweder stationär in Behandlung oder wurden anläßlich ambulanter Kontrollen untersucht.

Bei 205 der 293 Patienten waren unterschiedliche Lebererkrankungen laparaskopisch und histologisch gesichert, wobei 55 von 120 Patienten mit Leberzirrhose aufgrund laparaskopischer und radiologischer (Oesophagus) Befunde in drei Stadien entsprechend der Ausprägung der portocavalen Umgehungskreisläufe eingeteilt wurden:

Leberzirrhosen ohne Hinweise auf portocavale Umgehungskreisläufe:

Stadium I.

Stadium II umfaßt die Zirrhosen, die durch Gefäßstauungen und Kollateralbildungen den Beginn einer portalen Hypertension anzeigen und zu Stadium II gehören solche mit vollständig ausgebildeten Umgehungskreisläufen sowohl im Oesophagus als auch mit dilatierten venösen Gefäßen von Netz und Darm.

9 der 120 Patienten mit radiologisch gesicherten Oesophagusvarizen und zwei mit Zustand nach portocavaler Shuntoperation wurden gesondert aufgeführt.

Bei entzündlichen Nierenveränderungen wurde die Diagnose durch Nierenblindpunktionen gesichert.

Bei Patienten mit Morbus Hodgin und Morbus Boeck wurde eine Leberbiopsie durchgeführt.

Fünf Patienten mit Herzinfarkt, vier Patienten mit arteriosklerotisch bedingter Herzinsuffizienz, drei Patienten mit kombinierten Mitralvitien, ein Patient mit absoluter Arrhythmie und ein Patient mit Endokarditis wurden als "Herzinsuffizienz" zusammengefaßt.

Die übrigen Diagnosen ergaben sich aufgrund anamnestischer Angaben, klinisch-chemischer Befunde oder durch direkten Erregernachweis.

2.2 Zur klinisch-chemischen Diagnostik wurde den Patienten Blut einer frisch punktierten Vene entnommen.
Bei den klinisch-chemischen Analysen wurden gebräuchliche Methoden angewandt.

2.2.1 Gerinnungsphysiologische Untersuchungen:

Die Thromboplastinzeit wurde nach der Methode von QUICK et al. (61) mit Calcium-Thromboplastin bestimmt.
Normalwert: 80 - 120 %

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wurde nach der Methode von LANGDELL et al. (36) mit PTT-Reagenz (Modifikation Behring) bestimmt.
Normalwert: 35 - 55 sec

Zur Thrombinzeitbestimmung (61) wurde Test - Thrombin - Behring 60 NIH-E verwandt.
Normalwert: 17 - 24 sec

Die Thrombozytenzählung wurde nach FEISSLY und LÜDIN in der Modifikation von DERLATH (20) im Phasenkontrastmikroskop durchgeführt.
Normalwert: 150 000 - 300 000/cmm

2.2.2 Hämatologische Untersuchungen:

Leukozyten und Erythrozyten wurden im Coulter Counter Modell Fn gezählt.
Normalwerte: Leukozyten: 4000 - 8000/cmm
Erythrozyten: 4,5 - 5,5 Mill./cmm

2.2.3 Klinisch-chemische Untersuchungen:

Die Bestimmung der Bilirubinkonzentration im Serum erfolgte nach der Methode von JENDRASSIK, CLEGHORN und GROF (31, 32).
Normalwert: bis 1 mg/100ml

2.2.4 Enzymchemische Untersuchungen:

Die Aktivität der Glutamatoxalacetattransaminase (GOT), der Glutamatpyrovattransaminase (GPT) und der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum wurde mit der optimierten Standard-Methode nach BOEHRINGER-MANNHEIM (71) gemessen.
Normalwerte: GOT: bis 18 U/l
GPT: bis 22 U/l
AP : bis 170 U/l

2.2.5 Immunologische Untersuchungen:

Mit Immundiffusionsplatten (Tri-Partigen, Behringwerke) erfolgte die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM.

Normalwerte:	IgG:	800 - 1800 mg/100 ml
	IgA:	100 - 450 mg/100 ml
	IgM:	70 - 280 mg/100 ml

2.3.1 Zum Nachweis einer Endotoxinämie wurde der Limulus-Gelierungs-Test (L.G.T.) im heparinisierten und thrombozytenreichen Plasma durchgeführt. Das Blut wurde einer frisch punktierten Vene entnommen und bei 800 g 15 Minuten in pyrogenfreien Plastikröhrchen zentrifugiert. (Pharmaseal Lab. Glendale, Calif., USA)

2.3.2 Verdünnungsmethode:

Das Plasma wurde mit pyrogenfreiem Aqua dest. in einem Verhältnis von 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt und in den Testansatz (0,1 ml) überführt.

2.3.3 Negativ - Kontrolle:

Von dem zur Verdünnung des Plasmas und zur Aufbereitung des Amöbozyten - Lysates benutztem Aqua dest. wurde 0,1 ml in ein Teströhrchen gefüllt, um eine Endotoxinkontamination auszuschließen.

2.3.4 Positiv - Kontrolle:

0,1 ml eines Endotoxin - Kontrollstandards wurde in den Testansatz gegeben, um die einwandfreie Qualität des Amöbozyten - Lysates zu überprüfen.

2.3.5 Durchführung:

Jedes so vorbereitete Teströhrchen wurde mittels einer Plastik - Tuberkulin - Spritze mit 0,1 ml Limulus - Amöbozyten - Lysat (Pyrogent, Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach-Steinberg, W. - Deutschland) beschickt. Die Inkubation der Testansätze erfolgte in einem Brutschrank über 24 Stunden bei 37 Grad Celsius.

2.3.6 Test - Auswertung:

Die Proben wurden ohne zu schütteln in die Hand genommen und um 45 Grad geneigt.
Blieb ein festes Gel am Boden des Röhrchens haften, ohne Verschiebung des Meniskus, war das Ergebnis dreifach positiv.
Ein zähflüssiges Gel wurde mit zweifach- und eine weißblaue Opaleszenz mit Gelgranula oder Gelfäden mit einfach positiv bewertet.
Blieb die Bildung einer Gelgranula völlig aus oder waren nur leichte Ausflockungen sichtbar, wurde der Test als negativ bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1 Tabelle 1 (s. Anhang) stellt die Aufschlüsselung der Patienten nach Diagnosen und positivem sowie negativem Limulus-Gelierungs-Test (L.G.T.) dar. Dabei entsteht folgende Häufigkeitsverteilung:

Erkrankungen der Leber

Bei 71 % von 120 Patienten mit Leberzirrhose fällt der L.G.T. positiv aus.
55 der 120 Patienten mit Leberzirrhose werden entsprechend der Ausprägung ihrer portocavalen Umgehungskreisläufe in drei Stadien geordnet. Diese Stadieneinteilung ergibt, daß der Prozentsatz von L.G.T. - positiven Patienten im Stadium I bei 40 % und im Stadium II und III bei 86 % liegt.

7 von 9 Patienten mit Oesophagusvarizenblutung zeigen positive L.G.T.

8 Patienten mit akuter Hepatitis sind L.G.T.-negativ. 16 von 43 Patienten im Zustand nach Hepatitis, 3 von 7 Patienten mit chronisch-persistierender Hepatitis und jeder von 3 Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis zeigen positive L.G.T.

Positive Testergebnisse finden sich bei beiden Patienten mit Morbus Weil, beiden Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, beiden Patienten mit Zieve-Syndrom und bei 4 von 5 Patienten mit Metastasenleber.

Nur 2 von 13 Patienten mit Fettleber sind L.G.T.-positiv.

Erkrankungen des Magens und des Darmes

Eine Häufung positiver L.G.T. -Ergebnisse ist bei Patienten mit Morbus Crohn - 7 von 11 -, mit Colitis ulcerosa - 2 von 4 -, mit Dünndarmgangrän - 2 von 2 - und mit Sigmakarzinom - 2 von 2 - zu erkennen.
Bei 2 Patienten mit Gastritis und bei 2 Patienten mit Ulcus duodeni ist jeweils einer L.G.T. -positiv.
Patienten mit Magenkarzinom zeigen ausschließlich negative Testergebnisse.

Erkrankungen der Niere

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Nierenerkrankungen erweist sich i Patient mit chronisch interstitieller Nephritis L.G.T. -positiv.
Solche mit begleitender Pneumonie und Urosepsis sind ebenfalls L.G.T. -positiv.
Ferner zeigen beide Patienten mit postoperativem Nierenversagen positive Testergebnisse.

Erkrankungen des Herzens

Eine Häufung positiver L.G.T. lassen Patienten mit Herzinsuffizienz erkennen. 13 von 15 dieser Patienten sowie 1 Patient mit kardiogenemSchock erweisen sich als L.G.T. -positiv.

Erkrankungen der Lunge

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen fällt auf, daß 2 von 3 Patienten mit Bronchialkarzinom L.G.T. -positiv sind. Solche mit allergischem Asthma bronchiale und chronisch destruktiven Lungenerkrankungen zeigen ausschließlich negative Testergebnisse.

Erkrankungen des Pankreas

Bei 8 Patienten mit akuter Pankreatitis zeigen 5 positive Testergebnisse. Von solchen mit chronischer Pankreatitis ist 1 von 4 Patienten L.G.T.-positiv.

Verschiedene Erkrankungen

Von 2 Patienten mit Morbus Boeck ist derjenige L.G.T.-positiv, dessen Leber in den Krankheitsprozess miteinbezogen ist.

Bei 2 Patienten mit Morbus Hodgin Typ IV zeigt 1 Patient einen positiven L.G.T.

Nachfolgende Patienten sind Einzelfälle unterschiedlicher Diagnosen. Von diesen ist 1 Patient mit Morbus Werlhoff, 1 Patient mit Milzvenenthrombose, 1 Patient mit Pickwick-Syndrom und 1 von 2 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit der Beckenarterien L.G.T.-positiv.

3.2 Tabelle 2 (s. Anhang) zeigt eine Gegenüberstellung von klinisch-chemischen Befunden und Limulus-Gelierungs-Testergebnissen im Blut. Hierbei bleiben die zugrundeliegenden Erkrankungen der Patienten unberücksichtigt. Aufgrund dieser Querschnittsuntersuchung soll demonstriert werden, ob in Kombination mit einem positivem oder negativem L.G.T. unterschiedliche Ergebnisse der gerinnungsphysiologischen, hämatologischen, enzymchemischen oder immunologischen Untersuchungen gleichzeitig festzustellen sind.

Die graphische Veranschaulichung dieser Tabelle stellen die Abbildungen 1, 2 und 3 dar.
Die Gegenüberstellung der einzelnen Werte bei gleichzeitig positivem oder negativem L.G.T. läßt ein sehr ähnliches Verteilungsmuster mit einer großen Streubreite erkennen.
Unterschiede zwischen positivem und negativem L.G.T. zeigen die Ergebnisse des Quick-Tests und der Immunglobuline.
Durch Berechnung der Mittelwerte können diese Abweichungen verdeutlicht werden.
Der Mittelwert der Quicktestergebnisse ist kombiniert mit positiven L.G.T. um 10 % niedriger als in Kombination mit negativen L.G.T. mit einer Signifikans von $p=0,0005$.
IgA zeigt einen um 210 mg % ($p=0,0005$),
IgM um 79 % ($p=0,0025$) und IgG um 126 mg % (n.s.) höheren Wert bei gleichzeitig positivem L.G.T.
Die vergleichende Gegenüberstellung der übrigen Mittelwerte ergibt keine wesentlichen Unterschiede.
Die große Streubreite bedingt, daß die Ergebnisse teilweise nicht signifikant sind.

3.3 Die Abbildungen 4 - 8 (s. Anhang) zeigen Längsschnittbeobachtungen von einem Patienten mit äthylisch bedingter Fettleberhepatitis (Abb. 4), zwei Patienten mit Leberzirrhose und Oesophagusvarizenblutung (Abb. 5 und 6), sowie zwei Patienten mit Leberzirrhose Stadium III (Abb. 7 und 8).
In den Verlaufskontrollen werden hämatologische, klinisch-chemische und gerinnungsphysiologische Befunde dem episodenhaften Auftreten von Endotoxinämien gegenübergestellt.
Eine Behandlung mit Polymyxin B wurde bei den Patienten der Abb. 6 und 7 durchgeführt.
In Abb. 6 am 8. Oktober 100 mg und in Abb. 7 am 17., 18. und 19. Dezember je 75 mg.
Den Diagnosen liegen laparaskopische und histologische Befunde zugrunde.
Oesophagusvarizen sind durch radiologische Untersuchungen nachgewiesen.
Durch Schraffierung sind die Zeiträume, in denen Endotoxine in der systemischen Zirkulation nachweisbar waren, gekennzeichnet.

Aus der Studie des Einzelfalles gehen folgende Veränderungen hervor:

3.3.1 Verhalten der Leukozyten

Dem Zeitpunkt des Auftretens einer Endotoxinämie geht ein Abfall der Leukozyten voraus (Abb. 4, 5, 6 und 8). Im nachfolgenden L.G.T.-negativen Zeitraum steigen die Werte wieder an und erreichen zum Teil den Normbereich, zum Teil gehen sie darüber hinaus.

3.3.2 Verhalten der Thrombozyten:

In Abb. 4 ist die erste Endotoxin-positive Periode von einer ausgeprägten Thrombopenie begleitet, während die Werte in der zweiten Hälfte der Beobachtungszeit den Normbereich erreichen.
In Abb. 6 steigen die Thrombozytenzahlen nach einer Polymyxin B Gabe kurzzeitig an, fallen aber danach stetig ab.
In Abb. 5, 7 und 8 ist ein Abfall der Thrombozytenzahlen mehrfach zeitlich korreliert zum Auftreten von Endotoxinämien, wobei sich die Veränderung der Thrombozyten hauptsächlich vor und während der Endotoxinämiephase beobachten läßt.

3.3.3 Verhalten der gerinnungsphysiologischen Befunde:

In Abb. 4, 5 und 6 zeigen die gerinnungsphysiologischen Werte zeitlich verbunden mit dem Auftreten von Endotoxinämien eine ausgeprägte Verlängerung der Thromboplastinzeit nach Quick, der partiellen Thromboplastinzeit und in Abb. 5 auch der Thrombinzeit.
Abb. 6 zeigt während der Behandlung mit Polymyxin B einen unauffälligen Gerinnungsstatus.
Leichtere Schwankungen in Abb. 7 korrespondieren ebenfalls mit dem Zeitpunkt des Auftretens von Endotoxinämien.
In Abb. 8 sind Fibrinogenkonzentrationen angegeben. Die niedrigsten Werte (86 mg % und 108 mg %) werden während des Auftretens von Endotoxinämien gefunden.

3.3.4 Verhalten von GOT, GPT und AP

Eine ausgeprägte Aktivitätserhöhung der Transaminasen GOT und GPT im Serum ist in Abb. 4 während einer gleichzeitig bestehenden Endotoxinämie festzustellen. Während die Aktivitäten von GOT und GPT in den übrigen Verlaufskontrollen im oberen Normbereich liegen oder nur mäßig erhöht sind, ist die der alkalischen Phosphatase (AP) außer in Abb. 5 deutlich gesteigert. In Abb. 6 und 8 ist die stärkste Aktivitätserhöhung (800 U/l) zeitlich mit dem Auftreten einer Endotoxinämie verbunden.

3.3.5 Verhalten der Bilirubinkonzentration:

Die Längsschnittuntersuchungen zeigen bei allen Patienten erhöhte Bilirubinspiegel im Serum. Die Bilirubinkonzentration ist differenziert in direktes und indirektes Bilirubin, so daß unterschiedliche Konzentrationsschwankungen deutlich werden.
In Abb. 4 ist zu Beginn eine ausgeprägte Konzentrationserhöhung größtenteils des direkten Bilirubins festzustellen. In der zweiten Hälfte der Beobachtungszeit übertrifft der indirekte Bilirubinspiegel den des direkten deutlich. Die höchsten Werte korrespondieren jeweils mit dem Zeitpunkt des Auftretens von Endotoxinämien.

Abb. 5 läßt einen ähnlichen Verlauf erkennen. Zunächst überwiegt die Konzentrationssteigerung des indirekten, später die des direkten Bilirubins kombiniert mit einer Endotoxinämie.
In Abb. 6 ist nur eine diskrete Hyperbilirubinämie festzustellen.

In Abb. 7 und 8 sind Anstiege der indirekten Bilirubinkonzentration mehrfach zeitlich mit dem Auftreten von Endotoxinen in der systemischen Zirkulation korreliert.

4. Diskussion

4.1 Limulus-Gelierungs-Test

Mit der Entwicklung eines Limulus-Amöbozyten-Lysates steht eine hochempfindliche Methode, Endotoxine im Plasma nachzuweisen, zur Verfügung. Hinsichtlich der Aussagefähigkeit des Limulus-Gelierungs-Test (L.G.T.) wurden mehrfach Einwände erhoben.

STUMACHER et al. (59) beschrieben falsch positive Testergebnisse bei einigen Patienten mit gram-positiven Infektionen. Andere Autoren (17) diskutierten Thrombin als Ursache einer endotoxinunabhängigen Gelierung. Eine Aussage, die später von YIN (68) widerlegt wurde, da er zeigen konnte, daß die handelsüblichen Thrombinpräparationen mit Endotoxinen kontaminiert sind, Beobachtungen, die auch von FUMAROLA (22) bestätigt wurden. WARDLE (65) beobachtete, daß Gallensäuren in Konzentrationen, die bei Patienten mit Verschlußikterus vorkommen, eine Gelbildung bewirken. Andere Autoren konnten diesen Befund nicht bestätigen: WILKINSON et al. (67) war es nicht möglich, mit sterilisierten Gallensäuren in Konzentrationen von 30 mikromol/Liter bis 100 mmol/Liter eine Gelbildung in vitro zu verursachen. Ferner konnten sie bei 7 Patienten mit Verschlußikterus und einem Bilirubinspiegel von mehr als 20 mg/100 ml im Serum und folglich ausgeprägter Erhöhung der Gallensäurenkonzentration keinen positiven L.G.T. nachweisen.

LIEHR et al. (41) erbrachten den Nachweis, daß verschiedene Gallensäuren insbesondere die Desoxycholsäure die Gelbildung des Amöbozyten-Lysates hemmen.

Andere Inhibitoren der Gelbildung im Plasma, deren Beschaffenheit und Wirkung noch weitgehend ungeklärt sind, beobachtete LEVIN et al. (39). Aufgrund ihrer Untersuchungen empfahlen sie, das Plasma zu verdünnen und so die Wirkung von Inhibitoren abzuschwächen. Trotz der Verdünnungsmethode kann jedoch nicht verhindert werden, daß bis zu einem gewissen Grad falsch negative Ergebnisse erzielt werden, denn durch die Verdünnung des Plasmas im Verhältnis 1 : 10 und 1 : 100 unterschreitet möglicherweise die ebenfalls verringerte Endotoxinkonzentration die Empfindlichkeitsgrenze des L.G.T.
Vor diesem Hintergrund muß trotz guter Reproduzierbarkeit und einer Nachweisgrenze von 10^{-13} mikrogramm/ml Endotoxin (15, 38, 68) mit falsch negativen Ergebnissen des Limulus-Gelierungs-Test gerechnet werden. Ein positiver L.G.T. ist dagegen als spezifischer Nachweis für Endotoxine im Plasma anzusehen. Es darf allerdings bei dieser Feststellung nicht vernachlässigt werden, daß Substanzen ohne Lipopolysaccharidcharakter mit dem Limulus-Lysat eine Gelbildung bewirken, so unter anderem Poly I., Poly C (17) und Staphylokokken-Toxine in großer Menge (66). Unter den biologischen Bedingungen, wie sie hier untersucht werden und auch klinisch im wesentlichen vorliegen dürften, spielen diese Einflüsse keine Rolle. Aufgrund vielfältiger Nachprüfungen (s. Einzelheiten bei 18) ist daher gegenwärtig der Test als endotoxin-spezifisch anerkannt. Hervorgehoben werden muß allerdings, daß das Testergebnis nur eine qualitative Aussage ermöglicht, soweit er bei

biologischen Flüssigkeiten (Blut, Ascites) angewendet wird.
Quantitative Aussagen, so wünschenswert sie sein mögen, sind wegen der Inhibitoren nicht möglich.

4.2 Endotoxinämien

Das Retikuloendotheliale System (RES) ist zum größten Teil (84 %) in der Leber lokalisiert und wird durch die von Kupfferschen Sternzellen repräsentiert (7). Als struktureller Bestandteil der Sinusoide liegen sie an der Grenze zwischen splanchnischer und systemischer Zirkulation. Die Funktion des RES besteht unter anderem in der Elimination intestinal absorbierter Endotoxine gramnegativer Bakterien.

Einen indirekten Hinweis für die Filterfunktion der Leber liefertenUntersuchungen von PRYTZ et al. (54): Bei 21 Patienten, die wegen eines Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi operiert wurden, fanden sich in 9 Fällen Endotoxine im Plasma der Vena porta aber nur in 2 Fällen in der systemischen Zirkulation. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden in 15 von 31 Fällen Endotoxine in der systemischen Zirkulation festgestellt. JACOB et al. (29) fanden bei 79 % von 34 Patienten, die wegen Cholelithiasis, Colitis ulcerosa oder Sigmakarzinom operiert wurden, Endotoxine im Plasma der Vena porta und nur bei 4 Patienten in der systemischen Zirkulation. Von diesen 4 Patienten hatten 3 einen Leberschaden und 1 eine gramnegative Sepsis.
Mit diesen Untersuchungen am Menschen sind zwei für das untersuchte Konzept wichtige Erkenntnisse gewonnen worden, nämlich 1. daß bei nicht leber- oder

darmkranken Probanden bereits Endotoxine in das Pfortaderblut gelangen (54), bei erkranktem Darm mit der zu erwartenden gestörten Schrankenfunktion der Mukosa dagegen wesentlich häufiger (29) und

2. daß die Leber als Filterorgan für portal angeschwemmte Endotoxine zu gelten hat.

Die biologischen Effekte der Endotoxine sind in zahlreichen Studien untersucht worden und wurden von ZWEIFACH und JANOFF (72) in einer Übersicht zusammengestellt (s. Tab. 3).

Klassisches Symptom einer Endotoxinämie ist eine pyrogene Reaktion mit Fieber und Leukozytose (3).

Eine hyperdyname Zirkulation infolge Eröffnung peripherer arterio-venöser Anastomosen nach Endotoxinapplikation wurde mit einem gestörten Histaminstoffwechsel in Verbindung gebracht (26). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß nach systemischer Gabe von Endotoxinen vasoaktive Substanzen freigesetzt werden, und daß während der irreversiblen Phase eines Endotoxinschocks die Plasmahistaminkonzentration ansteigt.

Nach Endotoxinapplikation wird eine Umsatzstörung im Gerinnungssystem in Form einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) beobachtet. Den Pathomechanismus erklärt man sich mit einer endotoxininduzierten Aktivierung des "extrinsic"-Systems (47, 60).

Ein weiterer Effekt von Endotoxinen ist eine Aktivierung des Komplementsystems über den C3-bypass (alternate pathway) mit konsekutiven zytolytischen Aktivitäten (49).

An der Niere kommt es durch Endotoxine zu hämodynamischen Veränderungen. Tierexperimentell fand sich eine Verschiebung der intrarenalen Durchblutung

zugunsten des Nierenmarks, zu Natrium-Retention, zu Polyurie und als schwerste Folge einer Endotoxinämie zu Tubulusnekrosen (43).
Weitere Wirkungen von Endotoxinen erstrecken sich auf den Fettstoffwechsel mit einem Anstieg von freien Fettsäuren, Glycerin und Triglyceriden (27) und auf den Glucosestoffwechsel mit einer Hemmung der Gluconeogenese und konsekutiver Hypoglykämie (44).
Nach wiederholten Gaben von subletalen Endotoxindosen wurde eine unspezifische Toleranz gegenüber bakteriellen Infektionen beobachtet und als Ausdruck eines unspezifisch stimulierenden Effektes von Endotoxinen auf das RES-System interpretiert (28, 30).

Durch eine Beeinträchtigung der RES-Funktion der Leber kann es zu einem Übertritt von Endotoxinen in die systemische Zirkulation kommen ("spill-over"-Phänomen S. 10). Eine Einschränkung der RES-Funktion kann durch intrahepatische oder extrahepatische Einflüsse verursacht sein (s. Tab. 4). So zeigen tierexperimentelle Untersuchungen von ALI et al. (1), daß orale Gaben von 0, 5 ml 100 % Alkohol die Clearance - Halbwertzeit des Leber - RES für aggregiertes Albumin um 40 % verlängert.
Dieselben Autoren fanden bei Ratten nach Gabe von Östrogenen eine zehnfach gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Endotoxinen (50).
Untersuchungen am Menschen zur RES-Funktion bei Lebererkrankungen wurden von COOKSLEY et al. (14) durchgeführt. Bei 57 Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und Cholestase war die Clearance des Leber-RES für aggregiertes Albumin gesteigert oder erniedrigt. Eine verminderte Elimination von aggregiertem Albumin wurde vor allem

bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und konsekutiver Ausbildung von porto-cavalen Umgehungskreisläufen gefunden. Diese Befunde gaben Anlaß, die Phagozytosekapazität des RES im Zusammenhang mit der RES-Durchblutung zu sehen, da beide Größen in enger Korrelation stehen.

Einen Hinweis auf eine eingeschränkte RES-Funktion kann möglicherweise die Konzentration des Faktor VIII assoziierten Antigens im Plasma geben. Faktor VIII des Gerinnungssystems ist ein Glykoprotein (5, 33), das aus zwei Molekülkomplexen besteht: ein gerinnungsaktiver Komplex (Kofaktor) ist locker mit einem hochmolekularen Komplex (Faktor VIII assoziiertes Antigen) verbunden, dem eine Trägerfunktion für den Kofaktor und möglicherweise eine Bedeutung hinsichtlich der Thrombozytenfunktion zukommt (8, 9). Klinische Untersuchungen von BRUNSWIG et al. (12) zeigten, daß bei Patienten mit Leberzirrhose eine enge Korrelation zwischen dem Anstieg der Konzentration des Faktor VIII assoziierten Antigens im Plasma und dem Stadium der Leberzirrhose sowie der Ausbildung portocavaler Anastomosen besteht. Aufgrund dieser Befunde wird eine Beteiligung des Leber-RES am Katabolismus des Faktor VIII assoziierten Antigens vermutet. Abb. 9 (aus Diss. med. S. Ernst, 1979) zeigt, daß bei Patienten mit Lebererkrankungen ein positiver Endotoxinnachweis mit einer erhöhten Konzentration des Faktor VIII assoziierten Antigens im Plasma korreliert.
Unter der Voraussetzung, daß bei mangelhafter Klärfunktion des Leber-RES Endotoxine gramnegativer Darmbakterien in die systemische Zirkulation gelangen, stellt sich die Frage, welche Vorgänge für die Absorption von Endotoxinen aus dem Darm verantwortlich sind.

PRYTZ et al. (54) fanden aufgrund ihrer Untersuchungen eine physiologische Endotoxinämie im Plasma der Vena porta.
CUEVAS und FINE (16) diskutieren eine erhöhte Absorption intestinaler Endotoxine als Folge einer Histaminämie. Sie zeigten, daß nach intravenöser Histaminapplikation eine Endotoxinämie entsteht, die auch nach Absetzen der Infusion bestehen bleibt. Als Ursache hierfür wird eine endotoxininduzierte Histaminfreisetzung aus Mastzellen postuliert, wodurch ein sich selbst unterhaltender Prozess ausgelöst wird.

Für das Auftreten einer Endotoxinämie ist ferner die Länge des mit Bakterien besiedelten Darmes von Wichtigkeit (23). Ein Befund, der bei Patienten mit Leberzirrhose von Bedeutung ist, da bei diesen Patienten eine Darmbesiedlung schon ab Duodenum beobachtet wurde (48).

Vor diesem Hintergrund ist es von Interesse, bakterielle Endotoxine in die Diskussion zur Pathogenese und Symptomatologie interner Erkrankungen einzubeziehen.

4.2.1 Endotoxinämie bei Leberzirrhose

Bei 71 % von 120 Patienten mit Leberzirrhose wurde eine Endotoxinämie nachgewiesen (s. Tabelle 1).
Eine Einschränkung der RES-Funktion bei Leberzirrhose ist einmal bedingt durch bindegewebigen Umbau des Organs mit fortschreitender, läppchenzerstörender, entzündlicher Fibrose, knotiger Regeneratbildung des Parenchyms, sowie Störungen der intrahepatischen Zirkulation in Form von arteriovenösen Shunts, zum anderen durch die konsekutive Ausbildung einer portalen Hypertension mit Umgehungskreisläufen .

Einen näheren Einblick in den Funktionszustand des RES bei Leberzirrhose konnte durch die Stadieneinteilung nach Ausmaß der Umgehungskreisläufe gewonnen werden. Danach wurden umso häufiger positive L.G.T. gefunden, je stärker ausgeprägt der zirrhotische Umbau und damit die portale Hypertension ist. Im Stadium I beträgt die Anzahl der L.G.T. - positiven Patienten 40 % und steigt um mehr als das Doppelte (86 %) im Stadium II und III an.

Auch bei einem von zwei Patienten nach portocavaler Shuntoperation konnten Endotoxine in der systemischen Zirkulation gefunden werden.
Bei Leberzirrhose mit Oesophagusvarizenblutung wird die Klärfunktion des Leber-RES durch den hämorrhagischen Schock zusätzlich eingeschränkt.
7 von 9 Patienten mit Oesophagusvarizenblutung waren L.G.T. - positiv.
In Pathogenese und Verlauf der Leberzirrhose werden Endotoxine von zahlreichen Autoren miteinbezogen. LIEHR und Mitarb. (41) fanden bei 79 % von 29 Patienten mit Leberzirrhose eine Endotoxinämie, die häufig in enger Korrelation zur klinischen Symptomatologie stand. So wurde eine Oesophagusvarizenblutung in 78 %, ein funktionelles Nierenversagen in 75 %, eine Umsatzstörung im Gerinnungssystem in 81 % und eine pyrogene Reaktion in 82 % in Kombination mit einer Endotoxinämie beobachtet.

4.2.2 Endotoxinämie bei Budd-Chiari-Syndrom

Ein weiteres Beispiel für eine eingeschränkte RES-Funktion durch verminderte RES-Durchblutung ist das Budd-Chiari-Syndrom. Hierbei kommt es nach thrombotischem Verschluß von Lebervenen zur Ausbildung von

Kollateralkreisläufen, so daß Endotoxine direkt in die systemische Zirkulation eingeschwemmt werden können.
Tabelle 1 zeigt, daß beide Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom L.G.T. -positiv waren.

4.2.3 Endotoxinämie bei Hepatitis

Eine pathogenetische Bedeutung von Endotoxinen im Verlauf einer unkomplizierten Virushepatitis ist fraglich und noch ungenügend untersucht. Eine Einschränkung des Leber-RES bei akuter Hepatitis wäre als funktionelle Blockade durch Phagozytose von Zelldetritus untergegangener Hepatozyten denkbar.
Als experimentelles Modell einer akuten Hepatitis gilt die toxische Leberschädigung durch Galaktosamin (24). GRÜN et al. (24) zeigten, daß eine Schädigung der Leber durch Galaktosamin vom aktuellen Funktionszustand des RES abhängt. Wird das RES vor Auslösen einer experimentellen Hepatitis "geblockt" (zum Beispiel durch Tuscheapplikation), verläuft die Hepatitis foudroyant und tödlich.
Dieselben Autoren beobachteten eine enge Korrelation zwischen der Entwicklung von Leberzellnekrosen und systemischen Endotoxinämien nach Galaktosamingaben, während kolektomierte Ratten weder Leberzellnekrosen noch Endotoxinämien erkennen ließen (25).

Als pathogenetischen Zusammenhang diskutieren LIEHR et al. (42) eine endotoxininduzierte Aktivierung des Komplementsystems über den C3 - Nebenschluß, die eine Zytolyse der durch Galaktosamin vorgeschädigten Leberzellen zur Folge hat. Dieselben Autoren konnten zeigen (45), daß zwölf Stunden nach Gabe von Galaktosamin die dritte Komponente (C3) des Komple-

mentsystems in nekrotischen Leberzellen akkumuliert (Immunfluoreszens) und daß Tiere mit Komplementmangel keine Anzeichen von Leberzellnekrosen oder Entzündungen nach Galaktosamingabe aufweisen, obwohl gleichzeitig eine Endotoxinämie bestand.
Es wäre daher möglich, daß auch bei der menschlichen Hepatitis in Pathogenese und Verlauf der aktuelle Funktionszustand des Leber-RES und eine endotoxininduzierte Komplementaktivierung von Bedeutung sind.

Bei den hier untersuchten 8 Patienten mit akuter Virus-Hepatitis konnte keine Endotoxinämie nachgewiesen werden. Diese Patienten wurden nur punktuell untersucht. In Langzeitstudien wären möglicherweise andere Befunde zu erheben, denn LIEHR et al. (45) konnte bei weiteren 12 von 21 Patienten mit ebenfalls unkomplizierter akuter Hepatitis Endotoxine in der systemischen Zirkulation nachweisen.
In dieser Untersuchung waren auch bei 16 von 43 Patienten im Zustand nach Hepatitis, die klinisch und laborchemisch keine pathologischen Befunde mehr zeigten, bei ambulanter Kontrolle Endotoxinämien nachzuweisen. Im gegenwärtigen Zeitpunkt ist es schwer diese Befunde pathophysiologisch einzuordnen und jede versuchte Erklärung wäre spekulativ. Da die gleichzeitig erhobenen Befunde- besonders bei den Patienten in ambulanter Kontrolle nach Hepatitis - keine weiteren biologischen Normabweichungen erkennen ließen, scheinen Endotoxikosen mit diesen positiven L. G. T. -Ergebnissen nicht verbunden zu sein. Folgerung ist somit, daß in diesen Fällen die Organismen gegen Endotoxine tolerant sind. Möglicherweise ergibt diese Betrachtung eine akzeptable Erklärung vergleichbar der Endotoxintoleranz nach RES-Stimulation (72).

So sind die bei diesen Patienten zu beobachteten Retothelknötchen der Leber auch als Ausdruck eines stimulierten RES aus pathologisch-anatomischer Sicht gedeutet worden (KÜHN) und funktionelle Untersuchungen von PAUMGARTNER et al. (52) bei abklingenden Hepatitiden sind gleichermaßen deutbar.

Bei 3 von 7 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis und bei jedem von 3 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis wurden Endotoxine in der systemischen Zirkulation gefunden. Das Auftreten von Endotoxinämien bei diesen Patienten wäre durch eine eingeschränkte Klärfunktion des Leber-RES erklärbar. Befunde von BRUNSWIG (12) sind in diesem Zusammenhang von Interesse, die besagen, daß - gemessen an den erhöhten Werten für Faktor VIII - assoziiertes Protein - die RES-Funktion gestört ist. Allerdings wiesen auch diese Patienten keine vermutlich endotoxinbedingte klinische Symptome auf.

4.2.4 Endotoxinämie bei Morbus Weil

Eine schwer verlaufende Infektion mit Leptospira icterohaemorrhagica ist die Weilsche Krankheit, bei der es am Ende der ersten Krankheitswoche zu Gelbsucht, Hepatomegalie und Transaminasenanstieg im Serum kommt. Im weiteren Verlauf treten Nasenbluten und petechiale Blutungen auf. Eine interstitielle Nephritis ist häufig. In schweren Fällen beherrschen Hypertonie oder Kollaps das klinische Bild.
Beide Patienten mit Morbus Weil waren L.G.T. -positiv, so daß sich die Frage stellt, ob in diesen Fällen eine Endotoxinämie ein unbedeutendes Epiphänomen darstellt oder im Sinne einer Endotoxikose zu diskutieren ist.

Aufgrund der biologischen Effekte von Endotoxinen - wie Umsatzstörungen im Gerinnungssystem (60), Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgenden zytolytischen Aktivitäten (49) und Blutzirkulationsstörungen (26) - ist ein Zusammenhang mit der klinischen Symptomatologie bei Morbus Weil denkbar. Eine Einschränkung des Leber-RES mit konsekutivem 'spill-over"-Phänomen von Endotoxinen wäre möglicherweise durch den Befall der Leber mit L. icterohaemorrhagica und anschließender funktioneller Blockade durch Phagozytose von Zelldetritus untergegangener Hepatozyten zu erklären.

4.2.5 Endotoxinämie bei Mononucleosis infectiosa

Eine virusbedingte, febrile Systemerkrankung des RES ist die Mononucleosis infectiosa. Von drei Patienten war derjenige L.G.T.-positiv, dessen Leber in den Krankheitsprozess miteinbezogen war.

4.2.6 Endotoxinämie bei Zieve - Syndrom

Als Zieve-Syndrom (53) wird eine alkoholische Hepatitis bezeichnet, die mit Ikterus, Hyperlipämie und hämolytischer Anämie einhergeht. Bei beiden Patienten mit Zieve-Syndrom wurden Endotoxine in der systemischen Zirkulation festgestellt. Aufgrund experimenteller Befunde fanden ALI et al. (1), daß Alkohol die Phagozytosekapazität des Leber-RES hemmt. Andere Autoren zeigten, daß Endotoxine Fettstoffwechselstörungen im Sinne einer Vermehrung von freien Fettsäuren und von Lipoproteinen (27), sowie eine komplementinduzierte Erythrozytenschädigung (40, 47) bewirken.

Vor diesem Hintergrund liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen alkoholtoxischer RES-Schädigung, intrahepatischem "spill-over" - Phänomen und Endotoxikose zu sehen und eine Endotoxikose als Ursache für die Entstehung eines Zieve-Syndroms zu diskutieren. Mit dieser Erklärung wäre die alkoholische Hepatitis in ihrer klinischen Symptomatologie teilweise Ausdruck einer Endotoxinämie. Aufgrund dieser hier niedergelegten Beobachtungen lassen sich noch keine allgemeinen Schlußfolgerungen für diese in ihrer Pathogenese noch nicht eindeutig geklärten Erkrankung aufzeigen. Möglicherweise aber bieten sich Ansatzpunkte aus der Sicht der begleitenden respektive konsekutiven Endotoxinämie einen besseren Einblick in dieses Krankheitsgeschehen zu bekommen. Die Befunde von RUTENBERG et al. (56) und BROITMAN et al. (11) sind aus experimenteller Sicht hier einzuordnen, wenn diskutiert wird, daß die alkoholische Hepatitis den Beginn des zirrhotischen Umbaus der Leber signalisiert.

4.2.7 Endotoxinämie bei Fettleber

Nur bei 2 von 13 Patienten mit Fettleber wurden Endotoxine in der systemischen Zirkulation gefunden. Die Fettleber ist im weitesten Sinne Ausdruck einer Stoffwechselstörung, der nur ein relativ geringer Krankheitswert zukommt. Die klinische Symptomatik ist uncharakteristisch und die Funktion der Leber kaum eingeschränkt.

4.2.8 Endotoxinämie bei Metastasenleber

Bei 4 von 5 Patienten mit Metastasenleber wurden Endotoxine in der systemischen Zirkulation gefunden, ein Befund, der auf eine Einschränkung der RES-Phagozytosekapazität bei malignen Erkrankungen hinweist, zumal ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem aktuellen Funktionszustand des Leber-RES und der Ausbreitung von Tumormetastasen von Antikatzides et al. (2) aufgezeigt wurde.
In experimentellen Untersuchungen fanden diese Autoren, daß ein progressiver Abfall der Phagozytose für markierte Testsubstanzen zeitlich eng korreliert mit einer verminderten Leistung der von Kupfferschen Sternzellen und eine gesteigerte Tumorzellaussaat folgte.

4.2.9 Endotoxinämie bei Erkrankungen des Intestinaltraktes

Bei 7 von 11 Patienten mit Morbus Crohn und bei 2 von 4 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden Endotoxinämien nachgewiesen.
Ätiologie und Pathogenese beider Krankheitsbilder sind noch weitgehend ungeklärt. Bakterielle oder virale Erreger konnten bisher nicht sicher als Krankheitserreger identifiziert werden (19). Möglicherweise sind autoimmunologische Mechanismen an der Pathogenese beteiligt (4, 19, 57):
Bei Patienten mit Colitis ulcerosa und auch bei Patienten mit Morbus Crohn sind Autoantikörper gegen Kolongewebe nachweisbar. Gleiche Antigendeterminanten wie Kolonepithelantigene besitzen Lipopolysaccharide von E. coli, so daß eine Kreuzreaktivität zwischen Kolonepithel und E. coli besteht. Es wäre denkbar, daß es infolge Sensibilisierung mit gramnegativen

Darmbakterien (E. coli) zur Produktion von Autoantikörpern gegen Kolonepithel aufgrund der gemeinsamen Antigendeterminanten kommt.
Weiterhin ist es denkbar, Endotoxine in den Verlauf von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa einzubeziehen.
Als Folge beider Krankheitsbilder kommt es häufig zu unspezifischen Veränderungen in der Leber, wie Leberzellverfettung, reaktiver Hepatitis oder Granulomen. Eine Pericholangitis ist ein häufiger Befund bei Colitis ulcerosa und wird auch bei Morbus Crohn vermehrt gefunden.
Die Ätiologie dieser konsekutiv auftretenden Veränderungen ist unbekannt und es stellt sich die Frage, ob nicht die hepatotoxische Wirkung vermehrt absorbierter Endotoxine aus dem Darm als Ursache anzusehen ist.
Als Ursache der Endotoxinämie ist neben einer gestörten RES-Funktion aber auch an eine gestörte Darmschrankenfunktion zu denken mit transmuraler Permeation von Endotoxinen, wie einleitend angesprochen.
Das toxische Kolon als gravierende Komplikation einer Colitis ulcerosa war in Fällen mit einer Endotoxinämie vergesellschaftet. Eine Endotoxikose ist hierbei nicht von der Hand zu weisen und wird von KLEIN unter Heranziehen dieser hier erhobenen Befunde entsprechend diskutiert.

Zwei Patienten mit Dünndarmgangrän hatten positive Limulus-Gelierungsteste. Bei diesen Patienten führten Durchblutungsstörungen zur hämorrhagischen Infarzierung der Darmwand. Als Folge der entstehenden Darmwandnekrose kam es zum Eindringen von Bakterien in die Wand und zur Ausbildung eines Gangräns. Das

Auftreten von Endotoxinen ist hier durch vermehrte Bildung und/oder Absorption von Endotoxinen zu erklären.

Bei einem Patienten mit Dünndarmnekrose nach arteriellem Verschluß traten keine Endotoxinämien auf. Dieser Befund war erstaunlich, denn experimentell ist die Unterbindung der A. mesenterica ein Modell endotoxinbedingter Schockzustände (16). Einzige Erklärung wäre, daß der arterielle Verschluß peripher lag und nicht bakteriell besiedelte Dünndarmabschnitte betroffen hat.

4.2.10. Endotoxinämie bei Herzinsuffizienz

Eine Häufung positiver L.G.T. - Nachweise zeigten Patienten mit Herzinsuffizienz. Zu dem Krankheitsbild vor allem einer biventrikulären Insuffizienz gehört eine Stauungsleber, die mit Funktionseinschränkungen der Leber und mit Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut einhergehen kann.
13 von 15 Patienten mit Herzinsuffizienz waren L.G.T.-positiv und 8 von diesen hatten eine Gesamtbilirubinerhöhung von 1,1 - 2,0 mg/100 ml. Als Begründung für das gehäufte Auftreten von Endotoxinämien wäre eine durch Stauung eingeschränkte Filterfunktion des RES der Leber für die bereits physiologisch vorhandene portale Endotoxinämie denkbar.
Ein Patient im kardiogenen Schock war L.G.T.-positiv. In diesem Fall ist die Auswirkung des Schocks auf die intestinalen Organe als Ursache der Endotoxinämie (16) eine leichte Erklärung. Sowohl gestörte Leberdurchblutung als auch gestörte Darmschrankenfunktion sind als pathogenetisch bedeutsam

anzusehen.

4.2.11 Endotoxinämie bei Erkrankungen des Pankreas

In der Pathogenese der akuten Pankreatitis kommt es zu einer initialen Membranschädigung der Pankreasazinuszelle, der Hämorrhagien, leukozytäre Infiltrationen und Bindegewebsproliferationen folgen.
In die Diskussion um die auslösenden Faktoren der Membranschädigung werden unter anderem Endotoxine gramnegativer Darmbakterien miteinbezogen (46). Untersuchungen von KORN (35) zeigen, daß durch eine Endotoxininjektion in den Ductus pankreaticus eine Pankreatitis ausgelöst werden kann. Als kausalpathogenetischer Zusammenhang wird von SEELIG (46, 58) eine endotoxininduzierte Komplementaktivierung diskutiert. Dieselben Autoren zeigen, daß eine Serumextravasation (Zöpfel'sches Ödem) in das Interstitium des Pankreas eine weitere Voraussetzung für die Entstehung einer akuten Pankreatitis darstellt. Eine Steigerung der Gefäßpermeabilität wäre denkbar über eine endotoxininduzierte Histaminliberation (16) aus Mastzellen mit nachfolgendem Übertritt von komplementhaltigem Serum in das Pankreasinterstitium.
Das Auftreten einer Endotoxinämie bei 4 von 5 Patienten mit akuter Pankreatitis könnte bei 2 Patienten erklärt werden durch eine Funktionseinschränkung des Leber-RES nach Alkoholabusus (1) und bei den beiden anderen Patienten durch Störung der RES-Funktion bei Stauungsleber im Schockzustand.
1 von 3 Patienten mit akuter Pankreatitis bei Cholelithiasis war L.G.T. -positiv.

LIEHR et al. (46) fanden, daß akute Pankreatitiden biliärer Genese eine offensichtlich leichtere Verlaufsform der Pankreatitis darstellt und diskutieren einen Zusammenhang mit der Detergenzwirkung der Gallensalze, wodurch es zu einer reversiblen Dissoziierung von Endotoxinen kommt, die mit einer Inaktivierung ihrer biologischen Eigenschaften einhergeht.
Angeregt durch diese Befunde wurden von LIEHR in Zusammenarbeit mit R. und H.P. SEELIG (46) weitere Untersuchungen durchgeführt, die gleichzeitig unter dem Eindruck der von FINE 1975 (21) aufgestellten These standen, daß Endotoxine bei akuter Pankreatitis das Krankheitsbild bestimmen. Diese Untersuchungen zeigten, daß von 33 akuten Pankreatitiden ein Drittel eine Endotoxinämie entwickelte und gerade in dieser Gruppe schwere Komplikationen wie Nierenversagen, Gerinnungsstörungen und pulmonale Probleme gehäuft auftraten. Komplementveränderungen außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite waren nur bei diesen Patienten zu beobachten. Neun Patienten dieser Studie starben. Alle hatten eine Endotoxinämie.

Somit ist bei akuter Pankreatitis die begleitende Endotoxinämie als pathogenetisch und prognostisch bedeutsam in die Klinik einzubeziehen.
Anders offensichtlich sind die Verhältnisse bei chronischer Pankreatitis:
Nur einer von vier Patienten mit chronischer Pankreatitis war L.G.T. -positiv. Inwieweit die gleichzeitig bei diesem Patienten bestehende alkoholische Fettleber bedeutsam für die Endotoxinämie war, bleibt offen.

4.3 Endotoxinämie - Endotoxikose

Endotoxinämien führen nicht in jedem Fall zu Endotoxikosen, wie bei ambulanten Patienten mit aus klinischer Sicht befriedigendem Allgemeinzustand (s. Tab. 1 Zustand nach Hepatitis) aufgezeigt wurde. Es stellt sich infolgedessen die Frage nach Symptomen, welche auf die Entwicklung einer Endotoxikose hinweisen.

Tabelle 2 zeigt, daß bei gleichzeitig bestehender Endotoxinämie die Thromboplastinzeit nach Quick im Durchschnitt 10 % niedriger ist als bei L.G.T.-negativen Plasmen. Dieser Befund könnte Ausdruck der bekannten Zusammenhänge zwischen Endotoxinämie und Hämostasesystem sein (67). Allerdings glauben wir, daß der statistisch zu sichernde Unterschied in seiner Größenordnung nicht relevant ist.

Sinnvoller scheint es daher festzustellen, daß keine Unterschiede im Gerinnungssystem bei L.G.T.-positiven oder -negativen Patienten bestehen, solange eine punktuelle Untersuchung, wie hier, vorgenommen wird.

Anders dagegen sind die Befunde der Immunglobuline zu werten:

Es fand sich eine höhere Konzentration von IgA, IgM und IgG in L.G.T.-positiven Plasmen (Tab. 2). Aus klinischer Sicht mögen die Größenordnungen marginal sein, die statistische Beurteilung aber zeigt, daß selbst bei den heterogenen, hier untersuchten Krankheitsbildern die Unterschiede als gesichert anzunehmen sind. Sie mögen zwar in Einzelfällen nicht bedeutsam sein, zeigen aber insgesamt auf, daß das Auftreten von Endotoxinen im Blut von Organismus

beantwortet wird. Die humorale Immunantwort mit vermehrter Bildung von Immunglobulinen bei Einschränkung der RES-Funktion z. B. durch porto-cavalen Shunt wurde von BENJAMIN et al. (6) aufgezeigt, wobei im Modell der porto-cavalen Shuntratte nach Anlegen der Anastomose die Gammaglobuline anstiegen.
PRYTZ et al. (55) fand klinisch bei 54 Patienten mit Leberzirrhose und porto-cavaler Shuntoperation postoperativ einen signifikanten Anstieg der bereits praeoperativ erhöhten Immunglobuline.
Aus der Gegenüberstellung der übrigen in Tab. 2 aufgeführten Befunde war kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Somit macht dieser Teil der Untersuchung deutlich, daß bei einer punktuell ausgeführten Korrelation mit Ausnahme der Immunglobuline keine Unterschiede bestehen, sei es daß Endotoxine im Blut nachweisbar sind oder nicht. Dieses Ergebnis erlaubt aber auch die Interpretation, daß zum Zeitpunkt der Endotoxinämie noch keine Veränderungen bestehen. Mit dieser Deutung wird die Biologie möglicherweise besser berücksichtigt im Sinne der Berücksichtigung einer gewissen Latenz bis zur Ausbildung der Symptomatologie. Dies soll im Folgenden begründet werden.

Eine vergleichende Gegenüberstellung von klinischen Symptomen und Endotoxinämien in Längsschnittuntersuchungen zeigen Abb. 4 - 8.

Untersuchungen des Blutbildes der Patienten ergab während der Beobachtungszeit episodisch wechselnde Leukozyten- und Thrombozytenzahlen mit einer

Tendenz zu Leuko- und Thrombopenie, wobei diese Änderungen mehrfach mit Endotoxinämien korrelieren. Ebenso sind bei diesen Verläufen Störungen der Blutgerinnung (Verlängerung der Thromboplastinzeit nach Quick, der partiellen Thromboplastinzeit und teilweise der Thrombinzeit) zu beobachten.
Sie treten phasenhaft auf und häufig gleichzeitig mit Endotoxinämien.

Eine Zerstörung von Leukozyten und eine Alteration von Thrombozyten durch Endotoxine wurden im Zusammenhang mit der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion beschrieben (28) und spielt auch hinsichtlich einer endotoxininduzierten Gerinnungsstörung eine bedeutende Rolle: Nach Zimmermann et al. (69, 70) aktivieren Endotoxine das Komplementsystem und bewirken damit eine Alteration der Thrombozyten, wodurch die Blutgerinnung aktiviert wird.
LÜSCHER (47) bestätigt zwar die Komplementaktivierung durch Endotoxine über den sogenannten "alternate pathway", bestreitet aber einen Effekt auf die Blutplättchen beim Menschen. Er führt die Aktivierung der intravasalen Gerinnung auf die durch Endotoxin geschädigten Leukozyten zurück, da sie eine Quelle für Gewebsthrombokinase darstellen und eine Thrombinbildung über das "extrinsic" System auslösen. Als zweite Möglichkeit diskutiert er eine Einwirkung von Endotoxinen oder Thrombin auf Endothelzellen, die als Lieferanten von Gewebskinase funktionieren oder durch ihre Kontraktion und das Herauslösen aus dem Zellverband subendotheliales Gewebe für die Aktivierung von Faktor XII zugänglich machen. Die geschädigten Endothelzellen und Faktor XII wiederum sind verantwortlich

für die Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Bei Patienten mit Leberzirrhose und Oesophagusvarizenblutung muß außerdem eine schockinduzierte Verbrauchskoagulopathie in Betracht gezogen werden.

Bei Leberzellschädigung, Cholestase oder Hämolyse kommt es zu einer Gesamtbilirubinerhöhung im Serum . Die Differenzierung in direktes und indirektes Bilirubin erlaubt Rückschlüsse auf die Ursache einer Hyperbilirubinämie. In den Abbildungen ist mehrfach eine zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Endotoxinämien und der Erhöhung des indirekten und auch des direkten Bilirubins zu erkennen.
COOKSLEY et al. (14) untersuchten den Zusammenhang zwischen RES-Phagozytosekapazität, Milzgröße und latenter Hämolyse bei Lebererkrankungen des Menschen. Sie konnten weder eine erhöhte Phagozytosekapazität des Leber-RES noch eine erhöhte Sequestration von Erythrozyten bei Splenomegalie für die latente Hämolyse verantwortlich machen. Demnach bleibt die Frage nach dem Pathomechanismus der latenten Hämolyse bei Lebererkrankungen offen.

Die zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Endotoxinämien und indirekter Hyperbilirubinämie in den Abbildungen weist auf die Bedeutung von Endotoxinen hinsichtlich einer Hämolyse und konsekutiver indirekter Hyperbilirubinämie hin. Als Pathomechanismus der Hämolyse ist eine endotoxininduzierte Komplementaktivierung, dadurch bedingte Erythrozytenalteration und konsekutiver Erythrozytensequestration zu diskutieren (40).

Unter den gemessenen Enzymen fällt insbesondere ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) auf, während die Aktivität der Transaminasen GOT und GPT nur in Abb. 4 erhöht gefunden wird und hierdurch eine floride Leberzellschädigung anzeigt.
In Abb. 6 und 8 steht jeweils der höchste Anstieg der AP in zeitlicher Korrelation zum Auftreten von Endotoxinämien.
UTILI et al. (63) untersuchten die Wirkung von zirkulierenden E. coli Endotoxin auf die isolierte Rattenleber. Sie konnten zeigen, daß die exkretorische Funktion der Leber durch zirkulierende Endotoxine eingeschränkt wird und zu einer intrahepatischen Cholestase und einem Anstieg der AP führt.
Eine Aktivitätssteigerung von Transaminasen wurde nicht beobachtet. Sie diskutierten, ob bei Patienten, bei denen neben einer unspezifischen Infektion mit gramnegativen Bakterien ein Ikterus festgestellt wird, zirkulierende Endotoxine für die Entstehung dieses Ikterus verantwortlich sind.
URBASCHEK et al. (62) diskutierten als Ursache für den Anstieg der alkalischen Phosphatase die hepatotoxische Wirkung von Endotoxinen und eine endotoxinbedingte Degranulation von in der terminalen Strombahn beobachteten wandständigen Granulozyten.
Da in der vorliegenden Untersuchung die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase nicht bestimmt wurden, können beide der genannten Beobachtungen für die sich während und nach Endotoxinämie erhöhenden AP - Aktivitäten im Plasma geltend gemacht werden.

4.4 Schlußbemerkung.

Die hier vorgelegten Befunde machen deutlich, daß bei unterschiedlichen Erkrankungen des internistischen Formenkreises mit Endotoxinämien zu rechnen ist. Sie machen auch deutlich, daß dies nicht immer zu einer Endotoxikose führen muß.
Da es derzeit analytisch noch nicht möglich ist, quantifizierende Untersuchungen durchzuführen, muß die Lösung der Problematik noch offen bleiben. Auf dem Wege dahin haben die Untersuchungen aber gezeigt, daß nicht punktuelle Korrelationsversuche sinnvoll sind, sondern nur Verlaufsbeobachtungen den biologischen Gegebenheiten gerecht werden.

5. Zusammenfassung

Bei 293 Patienten mit unterschiedlichen internistischen Erkrankungen wurde in 173 Fällen Endotoxine gram-negativer Darmbakterien in der systemischen Zirkulation nachgewiesen, so unter anderem bei 85 von 120 Patienten mit Leberzirrhose, bei beiden Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, bei jedem der drei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis, bei 7 von 11 Patienten mit Morbus Crohn und bei 13 von 15 Patienten mit Herzinsuffizienz.
Zum Nachweis von Endotoxinämien wurde der spezifische und sehr empfindliche Limulus-Gelierungs-Test im Plasma durchgeführt. Um die Wirkung von Inhibitoren des L.G.T. abzuschwächen, wurde das Plasma im Verhältnis 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt. Die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse ist nicht auszuschließen, während falsch positive Ergebnisse nicht zu erwarten sind.
Unter der Vorstellung, daß aus dem Darm absorbierte Endotoxine normalerweise vom RES der Leber geklärt werden, ist als gemeinsamer Pathomechanismus der Endotoxinämien eine Beeinträchtigung der Kupffer-Zellen ("spill-over" Phänomen) oder eine Erhöhung der Permeabilität der Darmwand denkbar. Vor diesem Hintergrund erhebt sich die Frage nach klinischen Zeichen, die auf eine Endotoxikose hinweisen.

Die Aussagekraft der Querschnittsuntersuchung der klinischen Symptome der 293 Patienten ist gering und deutet nur Zusammenhänge hinsichtlich der Immunglobuline an.
Bei Verlaufsbeobachtungen dagegen von fünf Patienten mit Leberzirrhose und alkoholischer Hepatitis konnten konsekutive Änderungen hämatologischer, klinisch-chemischer und gerinnungsphysiologischer Befunde gezeigt werden.

Die Frage, ob jede Endotoxinämie als Endotoxikose anzusehen ist, kann nicht befriedigend beantwortet werden, nicht zuletzt aufgrund des Fehlens einer quantitativen Endotoxin-Nachweis-Methode.

ANHANG

Tabelle 1

Diagnose	Patienten n	L.G.T.-Ergebnis positiv	negativ
Leberzirrhose	120	85	35
Leberzirrhose Stadium I	20	8	12
Stadium II	21	18	3
Stadium III	14	12	2
mit Oesophagusvarizenblutung	9	7	2
Zustand nach Shuntoperation	2	1	1
primär biliäre Leberzirrhose	2	1	1
akutes Leberversagen	1	1	-
akute Hepatitis	8	-	8
Zustand nach Hepatitis	43	16	27
chronisch-persistierende Hepatitis	7	3	4
chronisch-aggressive Hepatitis	3	3	-
Zustand nach Mononucleosis infektiosa mit Leberbeteiligung	1	1	-
Mononucleosis infektiosa	2	-	2
Leptospirose (Morbus Weil)	2	2	-
Budd-Chiari-Syndrom	2	2	-
Zieve-Syndrom	2	2	-
Fettleber	13	2	11
primäres Leberkarzinom	1	-	1
Metastasenleber	5	4	1

Fortsetzung der Tabelle 1:

Diagnose	Patienten n	L.G.T.-Ergebnis positiv	negativ
Gastritis	2	1	1
Ulcus duodeni	2	1	1
Magenkarzinom	2	-	2
Morbus Crohn	11	7	4
Colitis ulcerosa	4	2	2
Dünndarmgangrän	2	2	-
Dünndarmnekrose nach arteriellem Verschluß	1	-	1
Sigmakarzinom	2	2	-
chronisch interstitielle Nephritis	1	1	-
chronische Pyelonephritis	1	-	1
Urosepsis mit Ikterus	1	1	-
Urosepsis mit Nephrolithiasis	1	1	-
akutes Nierenversagen unklarer Genese	1	-	1
postoperatives Nierenversagen	2	2	-
Herzinsuffizienz	15	13	2
kardiogener Schock	1	1	-
allergisches Asthma bronchiale	2	-	2
chron. destruktive Lungenerkrankung	1	-	1
Bronchialkarzinom	3	2	1
Bronchopneumonie	2	1	1

Fortsetzung der Tabelle 1 :

Diagnose	Patienten n	L.G.T.-Ergebnis positiv	negativ
chronische Pankreatitis	4	1	3
subtotale Pankreasnekrose mit Verdacht auf Morbus Hodgin	1	1	-
akute Pankreatitis			
bei Cholelithiasis	3	1	2
bei akutem Nierenversagen	1	1	-
mit protrahiertem Schockzustand	1	1	-
äthylisch bedingt	2	1	1
bei Zieve-Syndrom	1	1	-
Peritonealkarzinose	1	1	-
Morbus Hodgin Typ IV nach Splenektomie	2	1	1
Verdacht auf Morbus Boeck	1	-	1
Morbus Boeck mit Leberbeteiligung	1	1	-
Lymphknotentuberkulose	1	-	1
Morbus Werlhoff	1	1	-
Thrombozytose bei Verdacht auf Systemerkrankung	1	-	1
Milzvenenthrombose	1	1	-
Pickwick - Syndrom	1	1	-
Verschluß der Beckenarterien	2	1	1
art. Verschluß mit beginnenden Gangrän der Zehen	1	1	-

Häufigkeit von Endotoxinämien bei 293 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen

Tabelle 2:

Korrelation klinischer Symptome mit dem Limulus - Gelierungs-Test

Patientenanzahl= 293 Untersuchte Plasmen = n

Klin. Symptome	n	L.G.T. -positiv	n	L.G.T. -negativ	p =
PTT (sek)	192	51,9 ± 11,5	303	48,8 ± 14,7	0,01
Quick (%)	196	61,0 ± 28,4	303	71,0 ± 29,2	0,0005
Thrombinzeit	193	19,6 ± 4,3	293	20,3 ± 10,3	n.s.
Thrombozyten (sek)	184	127261 ± 109698	296	137157 ± 92615	n.s.
Leukozyten/cmm	194	8645 ± 7498	329	8649 ± 7877	n.s.
Stabkernige (%)	50	10,7 ± 12,2	83	8,0 ± 8,7	n.s.
Erythrozyten (Mill/cmm)	199	3,8 ± 0,95	324	4,0 ± 0,97	n.s.
indir. Bilirubin (mg/100ml)	89	2,2 ± 1,93	114	2,3 ± 2,37	n.s.
dir. Bilirubin (mg/100ml)	89	2,97 ± 3,78	113	3,9 ± 5,44	n.s.
GOT (U/L)	184	41 ± 71,5	307	50 ± 128,9	n.s.
GPT (U/L)	173	33 ± 58,4	289	49 ± 44,7	n.s.
AP (U/L)	164	304 ± 312,6	287	330 ± 323,6	n.s.
IgA (mg/100ml)	36	515 ± 302	40	350 ± 201	0,0005
IgM (mg/100ml)	36	267 ± 114	40	188 ± 90	0,0025
IgG (mg/100ml)	36	1871 ± 877	39	1745 ± 886	n.s.
Temperatur C	197	37,0 ± 3,99	258	36,8 ± 2,9	n.s.

Gegenüberstellung von gerinnungsphysiologischen, hämatologischen, klinisch-chemischen und immunologischen Befunden von 293 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen und durch den L.G.T. festgestellter Endotoxinämie n = Anzahl untersuchter Plasmen

Tabelle 3:

Einige wichtige Wirkungen von Endotoxin

Hämodynamik:	hyperdyname Zirkulation
Gerinnungssystem:	Verbrauchskoagulopathie (DIC)
Komplementsystem:	Aktivierung über C 3 - bypass
Nierenfunktion:	hämodynamische Veränderungen, Polyurie, Natrium-Retention
Fettstoffwechsel:	Hypertriglyceridämie
Glucosestoffwechsel:	Hypoglykämie
Pyrogene Reaktion:	Fieber und Leukozytose, nach hohen Dosen: Leukopenie

Übersicht wichtiger biologischer Effekte von Endotoxinen

Tabelle 4 :

Mögliche Ursachen für eine eingeschränkte RES-Funktion

Intrahepatisch:	Alkohol
	Steroide
	Infektionen
	Phagozytose von Zelldetritus
Extrahepatisch:	porto-cavale Anastomosen
	arterielle Hypotension

Mögliche Ursachen einer gestörten RES-Klärfunktion
(intra- und extrahepatisch)

Abbildungen 1, 2 und 3

Häufigkeitsverteilung gerinnungsphysiologischer, hämatologischer, klinisch-chemischer und immunulogischer Befunde von 293 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen bei positiven und negativen L.G.T.-Ergebnissen n = Anzahl untersuchter Plasmen

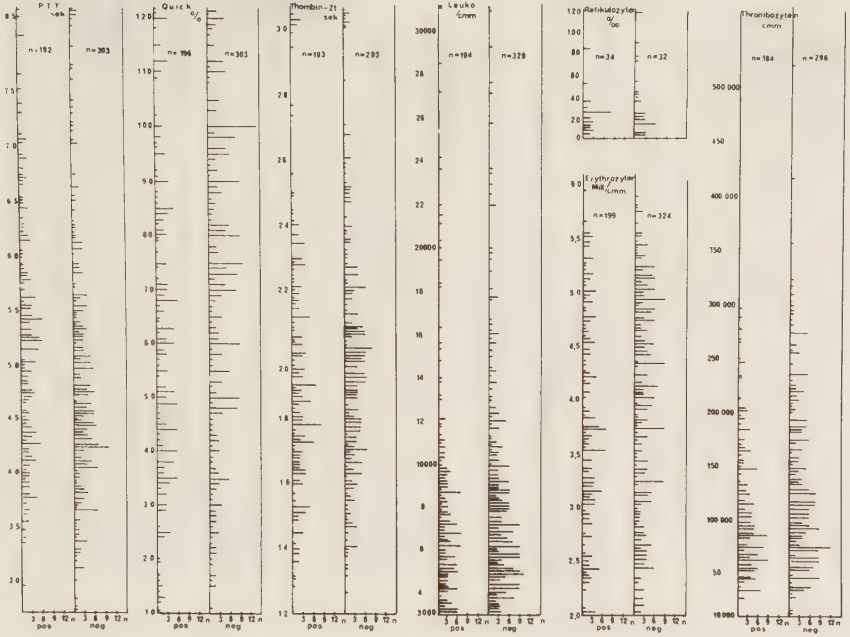


Abb. 1

Abb. 2

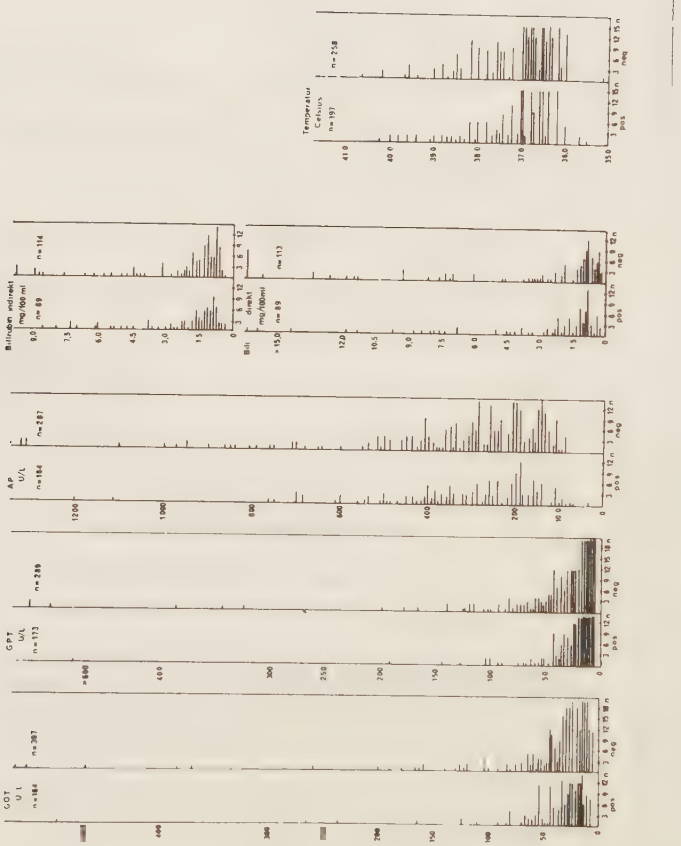

GOT U/L n=184 n=387
GPT U/L n=173 n=289
AP U/L n=184 n=287
Bilirubin indirekt mg/100 ml n=69 n=134
Bili mg/100ml n=69 n=113
Temperatur Celsius n=197 n=258
pos.
neg.

Abb. 3

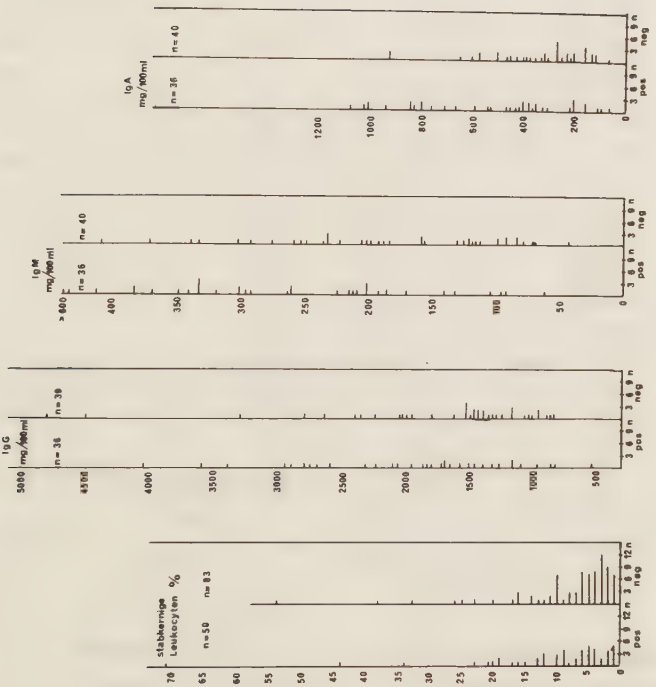
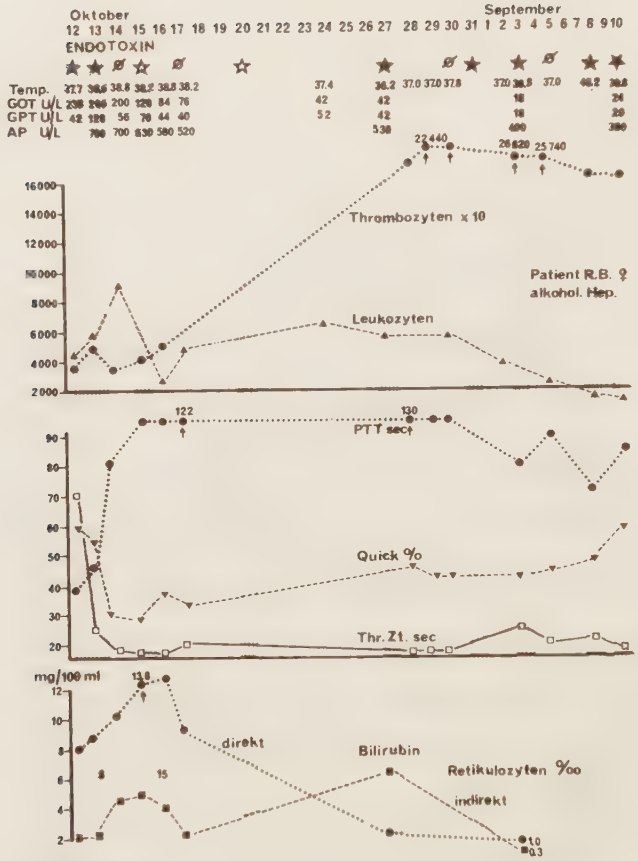
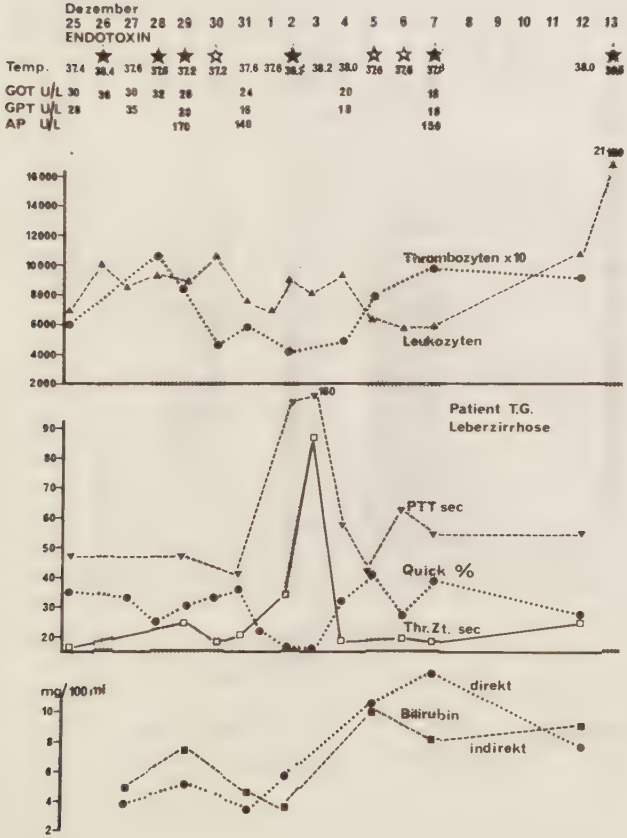

IgA
mg/100ml
n= 36
n= 40
1200
1000
800
600
400
200
0
pos
neg
IgM
mg/100ml
n= 36
n= 40
>400
400
350
300
250
200
150
100
50
0
IgG
mg/100ml
n= 38
n= 39
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Stabkernige Leukocyten %
n=50
n=83
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0

Abb. 4



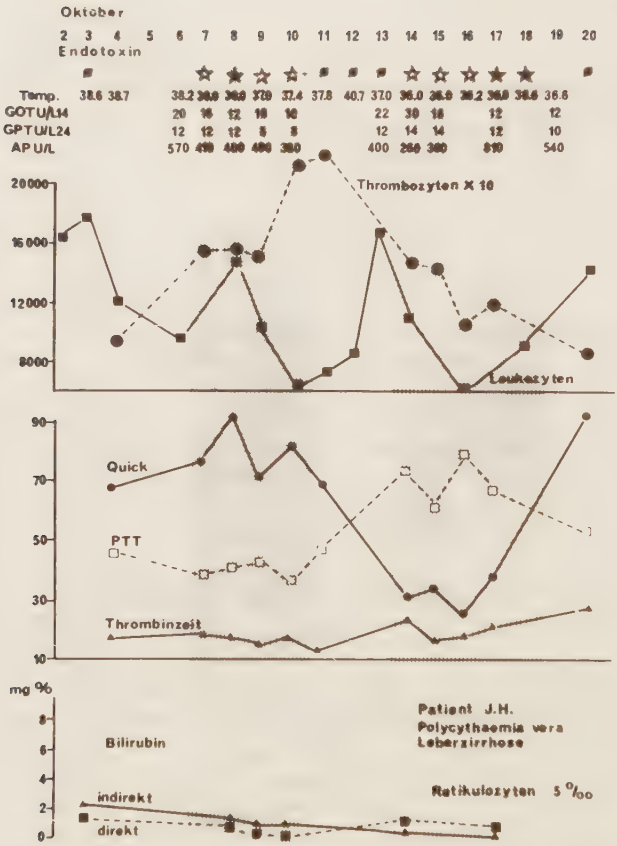
Verlaufsbeobachtung über 30 Tage bei einem Patienten mit alkoholischer Hepatitis. Gegenüberstellung von hämatologischen, gerinnungsphysiologischen und klinisch-chemischen Befunden und durch den L. G. T. festgestellter Endotoxinämie (schraffiert)

Abb. 5



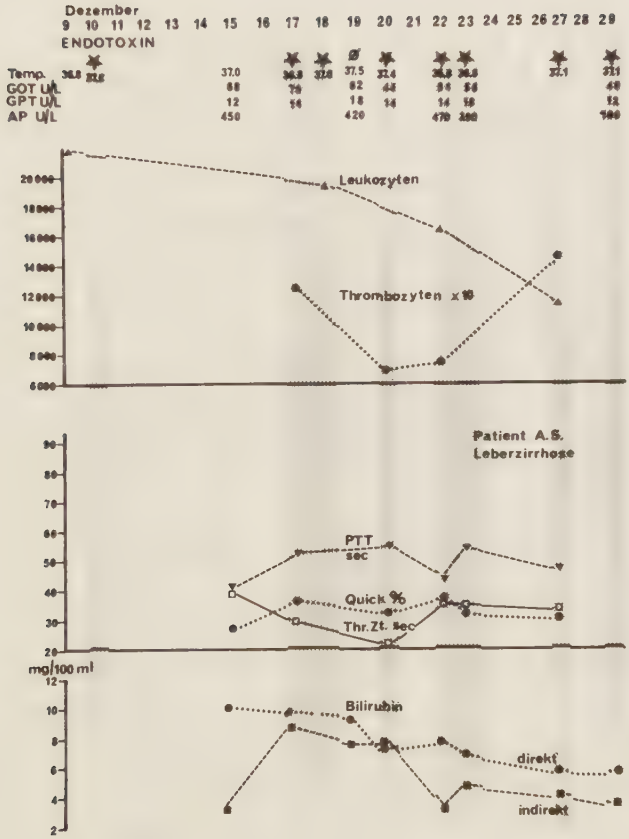
Verlaufsbeobachtung über 20 Tage bei einem Patienten mit Leberzirrhose. Gegenüberstellung von hämatologischen, gerinnungsphysiologischen und klinisch-chemischen Befunden und durch den L.G.T. festgestellter Endotoxinämie (schraffiert)

Abb. 6



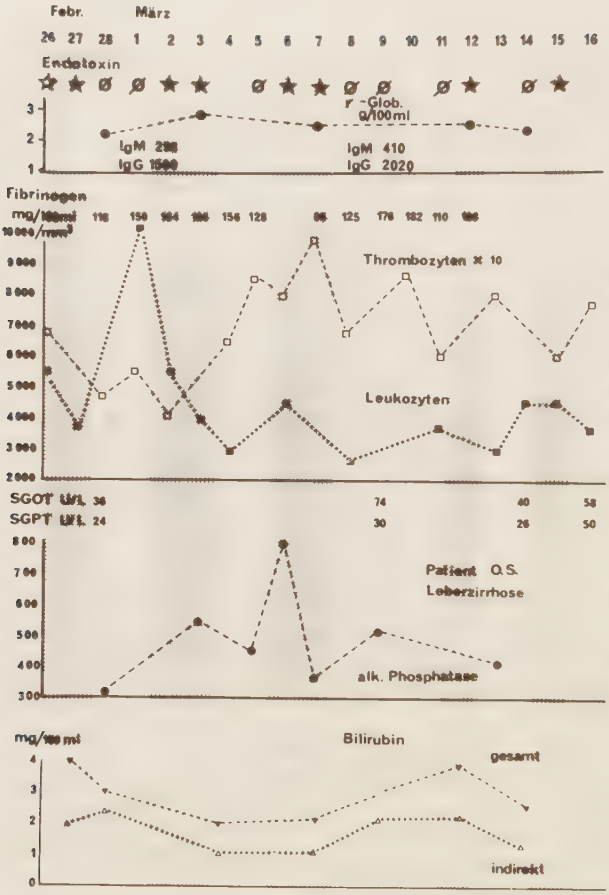
Verlaufsbeobachtung über 19 Tage bei einem Patienten mit Leberzirrhose. Gegenüberstellung von hämatologischen, gerinnungsphysiologischen und klinisch-chemischen Befunden und durch den L.G.T. festgestellter Endotoxinämie (schraffiert)

Abb. 7



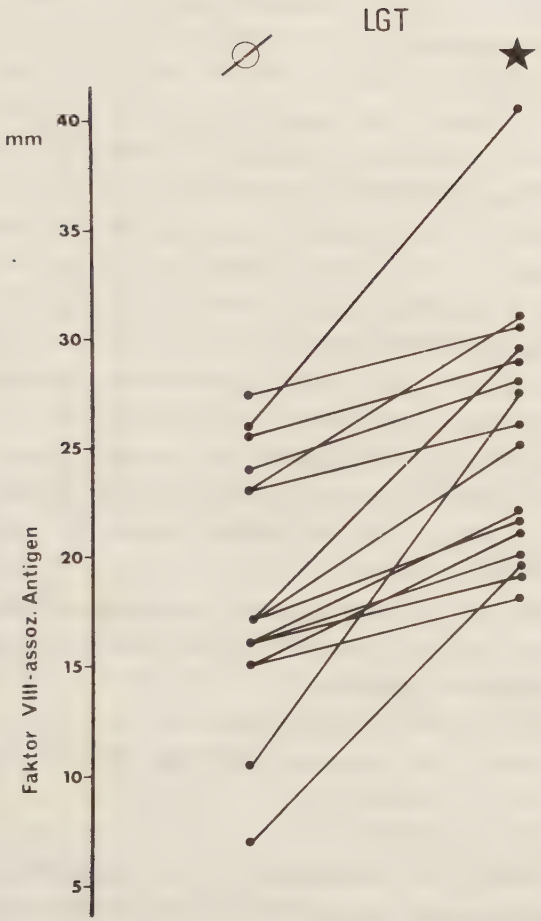
Verlaufsbeobachtung über 21 Tage bei einem Patienten mit Leberzirrhose. Gegenüberstellung von hämatologischen, gerinnungsphysiologischen und klinisch-chemischen Befunden und durch den L.G.T. festgestellter Endotoxinämie (schraffiert)

Abb. 8



Verlaufsbeobachtung über 19 Tage bei einem Patienten mit Leberzirrhose. Gegenüberstellung von immunologischen, hämatologischen und klinisch-chemischen Befunden und durch den L.G.T. festgestellter Endotoxinämie (schraffiert)

Abb. 9



Konsekutive Änderung der Konzentration des Faktor VIII - assoziierten Antigens bei Endotoxinämie
p=0,0025 (aus Diss. med. Stefan Ernst)

Literatur

1. Ali, M.V., Nolan, J.P.: Alcohol induced depression of reticuloendothelial function in the rat.
J. Lab. Clin. Med. 70, 295 (1967)
2. Antikatzides, T.G., Saba, T.M.: Kupffer cell clearance function following intravenous tumor cell challenge.
J. of the reticuloendothelial society Vol. 22, No. I (1977)
3. Atkins , E., Snell, E.S.: in Bacterial Endotoxins, 134
(Braun, W., Landy, M., Eds., Rutgers Univ. Press, 1964)
4. Auer, J., Kühn, H.A.: Colitis ulcerosa
Deutsches Ärzteblatt 38, 2702 (1974)
5. Austen, D.E.G., Bidwell, E.: Carbohydrate structure in factor VIII.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 28, 464 (1972)
6. Benjamin, I.S., Ryan, C.J., Mclay, A.L.C., Horne, C.H.W., Blumgart, L.H.: The effects of portocaval shunting and portocaval transposition on serum gammaglobulin levels in the rat.
Gut 15, No 10 (1974)
7. Biozzi, G., Stiffel, C.: The pathophysiology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. In: Progress in Liver Diseases, edt. by H. Popper and F. Schaffner.
Grune & Stratton, New York - London, 166 (1965)
8. Bloom, A.L., Peake, J.R., Giddings, J.C.: Low-molecular-weight factor VIII.
Lancet I, 661 (1973)
9. Bloom, A.L., Peake, J.R., Giddings, J.C.: The presence and reactions of high and lower-molecular-weight procoagulant factor VIII in the plasma of patients with von Willebrand's disease after treatment: Significance for a structural hypothesis for factor VIII.
Thrombos. Res. 3, 389 (1973)
10. Bradfield, Lohn W.B.: Control of spillover. The importance of Kupffer-cell function in clinical medicine.
Lancet, Okt. 12, 883 (1974)

11. Broitman, S.A., Gottlieb, L.S., Zamcheck, N.: Influence of neomycin and ingested endotoxin in the pathogenesis of choline deficiency cirrhosis in adult rats.
J. exp. Med. 119, 633 (1964)

12. Brunswig, D.: Hepatologische Aspekte des Faktor VIII assoziierten Antigens.
Habilitationsschrift, Würzburg 1976

13. Caridis, D.T., Reinhold, R.B., Woodruff, P., Fine, J.: Endotoxaemia in man.
Lancet June 24, 1381 (1972)

14. Cooksley, W.G.E., Powell, L.W., Halliday, J.W.: Reticuloendothelial Phagocytic Function in Human Liver Disease and its Relationship to Haemolysis.
Brit. J. of Haematology 25, 147 (1973)

15. Cooper, J.F., Levin, J., Wagner, H.N.: Quantitativ comparison of in vitro and in vivo methods for the detection of endotoxin.
J. Lab. Clin. Med. 78, 138 (1971)

16. Cuevas, P., Fine, J.: Production of fatal endotoxic shock by vasoactive substances.
Gastroenterology 64, 285 (1973)

17. Elin, R.J., Wolff, S.M.J.: Nonspezifity of the Limulus amebocyte lysate test: positive reactions with polynucleotides and proteins.
J. Inf. Dis. 128, 349 (1973)

18. Elin, R.J., Sandberg, A.L., Rosenstreich, D.L.: Comparison of the pyrogenecity, Limulus activity, mitogenicity and complement reactivity of several bacterial endotoxins and related compounds
J. Immunology 117, 1238 (1976)

19. Fahrländer, H.: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn.
Med. Klin. 70, 1583 (Nr. 40) (1975)

20. Feissly, R., Lüdin, H.: Microscopie par contrastphasis; Application à l' hematologie.
Rev. haemat. 4, 481 (1949)

21. Fine, J.: Acute pancreatitis
Lancet I, 1095 (1975)

22. Fumarola, D., Pasquetto, N., Telesforo, P., Donati, M.B.: Studies on the clotting mechanism of Limulus polyphemus. Thrombosis Res. 7, 401 (1975)

23. Gans, H., Matsumoto, K.: On the escape of endotoxin from the intestine; in Urbaschek, R., Urbaschek, B., Neter, E. (Hrsg.): Gram-negative bacterial infections; 429, New York - Wien: Springer 1975

24. Grün, M., Liehr, H., Grün, W., Rasenack, U., Brunswig, D.: Influence of liver RES on toxic liver damage due to galactosamine Acta Hepato-Gastroenterol. 21, 5 (1974)

25. Grün, M., Liehr, H., Rasenack, U.: Die Bedeutung intestinaler Endotoxine für die Entstehung des toxischen Leberschadens nach Galactosamin.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 82. Tg. Wiesbaden (1976)

26. Hinshaw, L.B., Nelson, D.L.: Venous response of intestine to endotoxin.
Am. J. Physiol. 203, 870 (1962)

27. Huth, K., Schmahl, F.W., Oehler, G., Hassinger, R., Heckers, H., Blumenthal, J.: Endotoxin-bedingte Stoffwechselstörungen.
Fortschr. Med. 93, Jg. 33, 1664 (1975)

28. Illig, L., Lasch, H.G., Blombäck, M.: Das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen.
8. Symposion am 21. und 22.2.1964 in Tübingen
F.K. Schattauer Verlag

29. Jacob, A.I., Goldberg, P.K., Bloom, N., Degensheim, G.A., Kozinn, P.J.: Endotoxin and bacteria in portal blood.
Gastroenterol. 72, 1268 (1977)

30. Janoff, A., Weissman, G., Zweifach, B.W., Thomas, L.: Pathogenesis of esperimental shock. IV Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia.
J. exp. Med. 116, 451 (1962)

31. Jendrassik, L., Cleghorn, R.A.: Photometrische Bilirubinbestimmung.
Biochem. Z. 289, 1 u. 438 (1937)

32. Jendrassik, L., Grof, P.: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins.
Biochem. Z. 297, 81 (1938)

33. Kee, Mc.F., Anderson, J.C.: Molecular structural studies of human factor VIII.
Ann. NY Acad. Sci. 240, 20 (1975)

34. Kobayashi, M., Yamamoto, M.J.:
J. Pharm. Soc. Jap. 94, 293 (1974)

35. Korn, K.J.: Hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis durch lokales Shwartzman-Sanarelli-Phänomen.
Frankf. Z. Pathol. 73, 203 (1963)

36. Langdell, R.D., Wagner, R.H., Brinkhous, K.M.: Effect of antihemophilic factor on onestage clotting tests.
J. Lab. Clin. Med. 41, 637 (1953)

37. Levin, J., Bang, F.B.: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood.
Bull. John Hopkins Hosp. 115, 265 (1964)

38. Levin, J., Bang, F.: Clottable protein in Limulus: Its localisation and kinetics of its coagulation by endotoxin.
Federation Proceedings 25, No. 2, p. 497 (1966)

39. Levin, J., Tomasola, P.A., Oser, R.S.: Detection of endotoxin in human blood and demonstration of an inhibitor.
J. Lab. Clin. Med. 75, 903 (1970)

40. Liehr, H., Grün, M., Brunswig, D.: Endotoxemia in acute hepatic failure:
Acta Hepato-Gastroenterol. 23, 235 (1976)

41. Liehr, H., Grün, M., Brunswig, D., Sautter, Th.: Endotoxinämie bei Leberzirrhose.
Z. Gastroenterol. 14, 285 (1976)

42. Liehr, H., Grün, M., Seelig, H.P., Seelig, R., Rasenack, U.: Synergistic action of hepatocyte membrane defect and activated complement system in liver cell death.
Presented in part 12th Meeting E.A.S.L. at Kawouri, Greece 1977

43. Liehr, H., Grün, M., Thiel, H. Rasenack, U.: Effekt einer Endotoxinämie auf die renale und intrarenale Hämodynamik bei Ratten mit und ohne portokavale Anastomose.
Z. Gastroenterol. 2, 285 (1976)

44. Liehr, H., Grün, M., Thiel, H., Brunswig, D., Rasenack, U.: Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular coagulation in rats enhanced by portocaval collateral circulation.
Gut 16, 429 (1975)

45. Liehr, H., Grün, M., Seelig, H.P., Seelig, R., Reutter, W., Heine, W.D.: On the pathogenesis of galactosamine hepatitis.
Virchows Arch. B Cell Path. 26, 331 (1978)

46. Liehr, H., Seelig, R., Grün, M., Seelig, H.-P.: Endotoxemia and complement activation in acute pancreatitis.
Intern. Internistenkongreß, Rom Okt. 1978

47. Lüscher, E.F.: Die Aktivierung des Gerinnungssystems im Verlauf gramnegativer Infektionen und Endotoxinämien.
Fortschr. Med. 93 Jg. (1975) Nr. 22-23, 1072

48. Martini, G.A., Phear, E.A., Ruener, B. et al.: The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic patients, relation to methionine toxicity.
Clin. Sci. 16, 35 (1957)

49. Müller-Eberhard, H.J., Vallota, E.H., Götze, O., Zimmermann, T.S.: Mediators of inflammatory response - complement. In: Lepow, J.H. Ward, P.A. (Ed.): Inflammation-Mechanism and Control. Academic Press, New York, London (1972) p. 83

50. Nolan, J.P., Ali, M.V.: Late effect of estrogen on endotoxin response in the rat.
J. Clin. Med. 71, 501 (1968)

51. Nolan, P.J., Ali, M.V.: Endotoxaemia in liver disease
Lancet I, 999 (1974)

52. Paumgartner, G., Longueville, J., Leevy, C.M.: Determinants of phagocytosis in liver injury. Liver Research: Transactions of the IIIrd International Symposium of the International Association for the Study of the Liver.
Tijdschrift voor Gastroenterologie, Antwerp. p 469 (1967)

53. Powell, L.W., Poeser, H.P., Halliday, J.W.: Transient intravascular haemolysis associated with alcoholic liver disease and hyperlipidaemia.
Australian and New Zealand J. of Med. I, 39 (1972)

54. Prytz, H., Holst-Christensen, J., Korner, B., Liehr, H.: Portal venous and systemic endotoxaemia in patients without liver disease and systemic endotoxaemia in patients with cirrhosis.
Scand. J. Gastroenterol. 11, 857 (1976)

55. Prytz, H., Bjørneboe, M., Staehr johansen, Ørskov, F.: The influence of portosystemic shunt operation on immunglobulins and Escherichia coli antibodies in patients with cirrhosis of the liver.
Acta Med. Scand. 196, pp 109 (1974)

56. Rutenberg, A., Sonnenblick, E., Koven, J., Aprahamian, H.A., Reiner, L., Fine, J.: The role of intestinal bacteria in the development of dietary cirrhosis in rats.
J. Exp. Med. 106, 1 (1957)

57. Schüßler, P., Kruis, W., Marget, W.: Lipoid-A-Antikörpertiter bei Morbus Crohn.
Klin. Wschr. 54, 1055 (1976)

58. Seelig, R., Seelig, H.P.: The possible role of the serum complement system in the formal pathogenesis of acute pancreatitis.
Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 263 und 335 (1975)

59. Stumacher, R.J., Kovnat, M.J., McCabe, W.R.: Limitations of the Limulus assay for endotoxin.
New Engl. J. Med. 288, 1261 (1973)

60. Thomas, D.P., Wessler, S., Reimer, S.M.: The relationship of activated factor XII (Hagemann) and bacterial endotoxin of hypercoagulability.
Federation Proc. Nr. 47, 21, 61 (1962)

61. Trobisch, H.: Der kleine Gerinnungsstatus.
Laboratoriumsblätter Nr. 4 Behringwerke (1969)

62. Urbaschek, B.: Zur pathophysiologischen Bedeutung der Endotoxine
Fortschr. Med. 93 Jg. Nr. 22-23, 1066 (1975)

63. Utili, R., Abernathy, C., Zimmermann, H.J.: Cholestatic effect of E. coli endotoxin. Endotoxin on the isolated perfused rat liver.
Gastroenterol. 70, 248 (1976)

64. Wardle, E.N.: Fibrinogen in liver disease.
Arch. Surg. 109, 741 (1974)

65. Wardle, E.N.: Endotoxinaemia in acute renal failure, obstructive jaundice and in renal transplant recipients.
Clin. Sci. molec. Med. 46, 17p. (1974)

66. Wildfeuer, A., Heymer, B., Schleifer, K.H., Seidel, H.P., Haferkamp, O.: Zur Schockdiagnostik: Der Nachweis von Endotoxin und Mucopeptid mit dem Limulus polyphemus Lysat Test.
Klin. Wschr. 52, 175 (1974)

67. Wilkinson, S.P., Arroyo, V., Gazzard, B.G., Moodie, H.: Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxaemia in fulminant hepatic failure.
Lancet I, 521 (1974)

68. Yin, E.T.: Endotoxin, thrombin and Limulus amebocyte lysate test
J. Lab. Clin. Med. 86, 430 (1975)

69. Zimmermann, T.S., Müller-Eberhard, H.J.: Blood coagulation imitation by an complement associated pathway.
J. Exp. Med. 134, 1601 (1971)

70. Zimmermann, T.S., Müller-Eberhard, H.J.: Interaction of complement platelets and the blood clotting system.
J. Clin. Invest. 51, 107a (1972)

71. Z. Klin. Chemie und Biochem. 8, 658 (1970)

72. Zweifach, B.W., Janoff, A.: Bacterial Endotoxemia.
Ann. Rev. Med. 16 (1965)

Herrn Professor Dr. med. H. Liehr schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas, seine großzügige Hilfe bei Auswertung und Diskussion der erhobenen Befunde sowie für die Führung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr. med. H. A. Kühn danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Für die ständige Hilfsbereitschaft während der Abfassung dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. D. Brunswig bedanken.

Frau G. Koponen geb. Rumpel danke ich für die technische Assistenz.

Bei meinem Mann Stefan bedanke ich mich für die Hilfe bei der Beschaffung der Krankengeschichten und seine unermüdliche Aufmunterung.

Michaela E r n s t
Siligmüllerstr. 3
8700 Würzburg

LEBENSLAUF

Am 10.2.1953 wurde ich als drittes Kind des Dr. med. Hans Ludewig und seiner Ehefrau Herta, geb. Michaelis, in Hannover geboren.

Nach der Volksschule (von 1959 - 1963 in Hannover) besuchte ich die Sophienschule in Hannover und bestand dort im Mai 1971 die Reifeprüfung.

Im Oktober 1971 begann ich an der Tierärztlichen Hochschule Hannover zu studieren. Nach bestandenem Vorphysikum im September 1972 erhielt ich einen Studienplatz für Medizin an der Universität Göttingen und absolvierte dort im Februar 1974 das Physikum und im März 1975 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Im darauffolgenden Wintersemester wechselte ich an die Universität Würzburg.
Hier bestand ich im August 1977 den Zweiten Abschnitt und im November 1978 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Ich heiratete im April 1978. Mein Mann Stefan Ernst ist Assistenzarzt an der hiesigen Universitätskinderklinik.
Unser Sohn Alexander wurde am 12.1.79 in Würzburg geboren.

Michaela Ernst

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80